Aus der Abteilung für Innere Medizin
mit Schwerpunkt Infektionskrankheiten im Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
Leiterin: Prof. Dr. med. Meta Alexander

Zur Epidemiologie des Herpes simplex-Virus, insbesondere bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen und metastasierenden Karzinomen.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Manfred Rohwetter
aus 2059 Güster

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547201_0035

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

Aus der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Infektionskrankheiten
im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin

Leiterin: Prof. Dr. med. Meta Alexander

Zur Epidemiologie des Herpes simplex-Virus, insbesondere bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen und metastasierenden Karzinomen.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Manfred Rohwetter
aus 2059 Güster

Referent: Prof. Dr. M. Alexander

Korreferent: Prof. Dr. M. Koch

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 21.6.1985

ZUR EPIDEMIOLOGIE DES HERPES SIMPLEX-VIRUS, INSBESONDERE BEI PATIENTEN MIT MALIGNEN HÄMATOLOGISCHEN ERKRANKUNGEN UND METASTASIERENDEN KARZINOMEN.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Problemstellung	4
2.	Literaturbericht zum Stand der Herpes simplex-Forschung	5
2.1.	Pathogenese	5
2.2.	Klinik	8
2.3.	Immunologie	10
2.4.	Epidemiologie	15
2.5.	Herpes simplex-Viren und andere Erkrankungen	24
2.6.	Immunsuppression und Herpes simplex-Viren	27
2.7.	Diagnose	31
2.8.	Therapie	34
3.	Eigene Untersuchung	36
3.1.	Populationen	36
3.2.	Methodik	38
3.3.	Ergebnisse	41
3.3.1.	Testgruppe	41
3.3.2.	Falldarstellungen aus der Testgruppe	50
3.3.3.	Kontrollgruppe	56
3.4.	Statistische Auswertung	58
4.	Diskussion	62
5.	Schlußfolgerungen	74
6.	Zusammenfassung	76
7.	Literaturverzeichnis	78
8.	Anhang	100
8.1.	Fragebogen	100
8.2.	Freinamen von Zytostatika, Normbereiche von Laborwerten, Abkürzungen	101
8.3.	Statistische Berechnungen	102

1. Problemstellung

Das besondere Gast-Wirt-Verhältnis zwischen Herpes simplex-Virus (HSV) und Mensch kann zu rezidivierenden Infektionen führen trotz des Vorhandenseins spezifischer Antikörper und einer Stimulierbarkeit des zellvermittelten Immunsystems gegen HSV-Antigene. Da das Virus während einer Infektion i.d.R. nicht vernichtet wird, der Mensch andererseits die Infektion in den meisten Fällen wohlbehalten übersteht, kann man ein bestimmtes Gleichgewicht zwischen Virus und Immunsystem des Menschen annehmen.

In dieser Untersuchung wird der Frage nachgegangen, ob dieses Gleichgewicht bei Personen, deren Immunsystem durch eine Krankheit oder deren Therapie geschwächt ist, eine Störung erfährt, die zu einer umfangreicheren Verbreitung des Virus oder einer ausgeprägteren klinischen Symptomatik der Infektion führt.

Zur Beantwortung dieser Frage wird zunächst der Stand der Forschung insbesondere hinsichtlich Pathogenese, Immunologie und Epidemiologie des HSV erörtert. In der eigenen Untersuchung berichte ich über die Prävalenz von Antikörpern gegen das HSV und das Auftreten herpetischer Erscheinungen bei Patienten aus der hämatologischen Abteilung des Klinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin. Die Prävalenz wird mit Daten aus dem Landesmedizinaluntersuchungsamt Berlin-Schöneberg von Personen mit verschiedenen Erkrankungen verglichen und das Ergebnis diskutiert.

2. Literaturbericht zum Stand der Herpes simplex-Forschung

In der Erforschung des HSV beschreiben Nahmias und Roizman (160/Teil I) drei Perioden. In der ersten Periode bis etwa 1920 mußte man sich auf klinische und pathologische Beschreibungen von Herpes febrilis, Herpes der Haut und des Genitale beschränken und konnte den Erreger isolieren.
In der zweiten Periode von etwa 1920 bis 1960 wurde anhand von Tierversuchen und Zellkulturen die virale Pathogenese untersucht. Das klinische Spektrum der HSV-Infektionen verbreiterte sich auf Gingivostomatitis, Encephalitis, Keratitis, Ekzema herpeticum Kaposi und neonatale Erkrankungen. Rezidivierende Infektionen wurden trotz nachweisbarer Serum-Antikörper beschrieben.
In der dritten Periode ab 1960 konnten zwei unterschiedliche Varianten des HSV (Typ 1 und 2) mit differenten biologischen und epidemiologischen Charakteristika nachgewiesen werden*. In dieser Periode wurde auch die Beziehung des HSV zu Karzinomen des Menschen erörtert. Durch Anwendung neuer biochemischer und immunologischer Techniken vermochte man die Beziehung des Virus zum Wirt auf zellulärer Ebene zu untersuchen und erreichte so neue Möglichkeiten der Diagnose und Therapie. In klinischen und epidemiologischen Untersuchungen brachte man das HSV mit weiteren Krankheitsbildern in Verbindung, z.B. mit schweren lokalen oder disseminierten Infektionen insbesondere bei Neugeborenen und immungeschwächten Patienten oder mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen. Trigeminus- und Sakralganglien wurden als gewöhnlicher Ort des Latenzstadiums der Herpes simplex-Viren entdeckt. In den letzten Jahren konnten schließlich unterschiedliche Stämme innerhalb der beiden Typen 1 und 2 durch Analyse einzelner Polypeptide und durch Restriktionsenzym-Analysen der viralen Desoxyribonucleinsäure (DNS) demonstriert werden.

2.1. Pathogenese

Herpesviren bestehen aus einem Innenkörper mit doppelsträngiger DNS, der

---

*Lipschütz vermutete schon 1920, daß Herpes febrilis und Herpes genitalis zwar biologisch verwandte, aber ätiologisch unterschiedliche Erreger hätten (nach 163).

von drei Schichten umgeben ist: einem ikosaederförmigen Proteinmantel (Capsid), einem Tegument und einer Hülle, die Lipide und Glykoproteine enthält. Aufgrund unterschiedlicher morphologischer, biologischer und immunologischer Charakteristika lassen sich zwei Typen (u.a. 137, 214, 237), aufgrund von Restriktionsenzym-Analysen der DNS (198) sowie elektrophoretischer Untersuchungen (178) eine Vielzahl von Stämmen nachweisen.

Infektionen mit dem HSV treten als Primär- oder rezidivierende Infektion auf. Die Primärinfektionen verlaufen klinisch meist inapparent. Klinisch apparente Infektionen umfassen Verläufe mit nur wenigen herpetischen Eruptionen bis hin zu schweren Krankheitsbildern mit hoher Mortalität. Rezidivierende Infektionen gehen i.d.R. mit leichteren Symptomen einher.

Die Auffassungen verschiedener Autoren zum pathogenetischen Mechanismus der Infektion stimmen weitgehend überein, wenn auch im einzelnen unterschiedliche Ansichten bestehen und viele Fragen ungeklärt sind: Vom Ort der Primärinfektion aus besiedelt das Virus korrespondierende sensible Ganglienzellen, im Kopfbereich in erster Linie die Trigeminusganglien, im genitalen Bereich Sakralganglien. Der Transport erfolgt auf axonalem Weg (111, 173, 272), lymphogene oder hämatogene Transportwege kommen aber auch in Frage (111). Anhand von Tierversuchen* konnte gezeigt werden, daß

---

*Viele Untersuchungsergebnisse werden anhand von Tierversuchen gewonnen. Wildy, Field und Nash (272) weisen darauf hin, daß nur wenige Modelle eine vollständige Reproduktion der Erkrankung des Menschen erlauben. Für das Studium von Latenz und Reaktivierung halten sie Untersuchungen an Mäusen und Kaninchen für am besten geeignet, während für das Studium rezidivierender Infektionen das Meerschweinchen bevorzugt wird. Juel-Jensen (106) hebt die große Wirtsspezifität der Herpesviren hervor. Zwar läßt sich das HSV des Menschen in mehreren Tierarten ansiedeln, es sind aber unterschiedliche Reaktionsweisen zwischen Wirt und Erreger bei der Übertragbarkeit der Untersuchungsergebnisse auf andere Wirte zu berücksichtigen.
Das B-Virus der Affen z.B. verursacht bei diesen lediglich geringe Krankheitserscheinungen, während es bei zufälligem Kontakt mit dem Menschen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung fatal verlaufender Myelo-Encephalitiden kommt (106).

Herpes simplex-Viren nach der Beimpfung oberflächlicher Epithelzellen auch in den entsprechenden Ganglienzellen eine akute, produktive Infektion auslösen (173).
In diesem Stadium sind die Viren im zellfreien Homogenisat und virale Antigene mittels der Immunfluoreszenztechnik in den Ganglien nachweisbar. Zwei Wochen später gelingt der Nachweis nicht mehr*. Die Infektion ist in das Stadium der Latenz eingetreten, das Vorhandensein der Viren kann man nur noch durch Kultivierung explantierter Ganglien demonstrieren. Openshaw u.a. (173) definieren das Stadium der Latenz daher funktionell durch ein negatives Homogenisat und eine positive Kultur explantierter Ganglien.

Der genaue Mechanismus des Übergangs von der akuten Infektion zum Stadium der Latenz ist bisher nicht aufgeklärt. Klein (111) vermutet, daß Immunfaktoren eine Rolle spielen. Anhand von Messungen der messenger-Ribonucleinsäure im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, daß während der Latenz ein partieller oder sogar ein totaler Block der Transkription besteht. Untersuchungen über die Bedeutung des viralen Enzyms Thymidin-Kinase bei der Etablierung der Latenz haben keine einheitlichen Ergebnisse erbracht. Die Synthese eines nach Viruskontakt auftretenden "early protein" scheint relevant zu sein (111). Antikörpern hingegen wird für die Aufrechterhaltung der Persistenz von mehreren Autoren nur wenig Bedeutung beigemessen (u.a. 272). Sekizawa u.a. (219) verhinderten z.B. bei Mäusen die Bildung von Antikörpern durch passive Immunisierung mit Kaninchen-Serum und konnten trotzdem die Entwicklung und Beibehaltung einer Latenz feststellen. Im Gegensatz zu dieser Auffassung präsentiert Dahl (39) ein Modell, daß gerade den Antikörpern eine entscheidende Rolle bei der Etablierung der Latenz zumißt. Dieser Autor geht davon aus, daß eine infizierte Zelle auf ihrer Zellmembran sowohl virale Antigene als auch Fc-Rezeptoren trägt. Durch eine Doppelbindung von anti-HSV-Antikörpern mit deren Fab- und Fc-Seite an diese beiden Komponenten wird eine Lyse der Zelle verhindert und so die Latenz ermöglicht. Der genaue Mechanismus bleibt aber nach wie vor unklar.

---

*Abgesehen von einer Studie von Schwartz, Whetsell und Elizan (216). Diese Autoren berichten von der Möglichkeit des Virus-Nachweises im Ganglien-Homogenisat auch während dieses Stadiums.

Zur Frage, in welcher Form das Virus während der Latenz persistiert, gibt es bisher auch nur modellhafte Vorstellungen (104, 111, 173). Wigdahl u.a. (271) ist inzwischen einmal der Nachweis von DNS des HSV-Typ 1 in latent infizierten Zellen gelungen.

Ebenso sind bezüglich der Reaktivierung des Virus aus der latenten Form außer einigen bekannten Stimuli noch keine exakten Erkenntnisse vorhanden. Zu den auslösenden Stimuli werden UV-Licht, Traumen, mikrochirurgische Manipulationen am Trigeminus-Ganglion (17) und Suppression des Immunsystems nach Organtransplantationen (111) gezählt, desweiteren fieberhafte Erkrankungen (insbesondere Pneumokokken-Pneumonie, Meningokokken-Meningitis, Malaria) (6), physiologische Umstellungen wie Menstruationen (218) und emotionale Faktoren (130, 186). Auch bei bestimmten Persönlichkeitsstrukturen (44) und nach Zahnextraktionen (174) sollen gehäuft Reaktivierungen vorkommen.

Reaktivierungen können zu mucocutanen Läsionen führen, also zu einer rezidivierenden Infektion, oder nur zu einer asymptomatischen Streuung des Virus in Rachen, Speichel, Urin, Zervikalsekret und Tränenflüssigkeit (111).

Aus der Beobachtung, daß Infektionen im Genitalbereich mit dem HSV-Typ 2 etwa viermal häufiger zu Rezidiven neigen als genitale Infektionen mit dem Typ 1, wurde die Häufigkeit der Reaktivierung mit dem Erregertyp assoziiert (194). Schließlich wurde ein positiver Zusammenhang im Auftreten rezidivierender Infektionen mit dem Human Leukocyte Antigen (HLA)-A1 (207), dem HLA-A3 und A7 (124) bzw. dem HLA-Cw2 (21) gefunden.

2.2. Klinik

Das HSV verursacht besonders während einer Primärinfektion sehr unterschiedliche Krankheitsbilder. Bei rezidivierenden Erscheinungen ist die Symptomatik weniger stark ausgeprägt und konstanter. Die Primärinfektion weist eine Inkubationszeit von 2 bis 20 Tagen auf und imponiert meist als Gingivostomatitis herpetica im Kindesalter. Neben gruppierten Bläschen-

eruptionen mit anschließender Ulceration treten Allgemeinerscheinungen auf. Als Ausdruck eines Rezidivs ist der Herpes labialis am weitesten verbreitet.
Im Genitalbereich befällt die Infektion i.d.R. nach der Pubertät bei Frauen vor allem Vulva, Vagina und Zervix, bei Männern Glans, Präputium und Schaft des Penis.
Herpetische Keratokonjunktivitis sowie Läsionen an anderen Hautbereichen, wie z.B. an Fingern in Form einer Paronychie bei zahnärztlichem Personal (202), bei Beschäftigten in neurochirurgischen Abteilungen (242) oder durch Handhabung von Trachealkathetern, sind seltener. Neuerdings wurden auch eine herpetische Proktitis und eine Kolitis bei homosexuellen Männern beschrieben (76, 81) sowie ausgedehnte Infektionen bei Patienten mit dem Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) (45, 228) beobachtet.

Gefürchtete Komplikationen sind eine Herpes simplex-Encephalitis oder -Meningitis, generalisierte Erkrankungen mit Befall viszeraler Organe bei Neugeborenen oder Immungeschwächten (siehe Abschnitt 2.6.) sowie das Ekzema herpeticum Kaposi bei einer primär veränderten Haut (63, 163).

Eine Infektion während der Schwangerschaft kann zu einer erhöhten Rate von Aborten und Frühgeburten führen. Die Ansichten hinsichtlich der Entstehung von Embryo- oder Fetopathien sind divergierend (41, 91, 98). Nahmias u.a. (159) beziffern die Gefahr der Ansteckung des Fetus bzw. Neugeborenen auf 10%, wenn die Mutter zur Zeit der Frühschwangerschaft infiziert wird, bis zu 40% zum Zeitpunkt der Geburt. In letzteren Fällen wird eine Schnittentbindung in Erwägung gezogen. Bei einem hohen Anteil infizierter Neugeborener tritt ein progressiver Krankheitsverlauf mit einer Mortalität von 50% auf und bleibenden Schäden bei etwa der Hälfte der Überlebenden (152). Ein besonderes Problem stellt die asymptomatische Virusstreuung durch Schwangere dar. Dieses Problem betrifft bis zu 70% der infizierten Schwangeren (168, 270).

Bei derselben Person kommen Infektionen mit beiden Typen des Virus vor. Eine durchgemachte Infektion mit einem Typ führt i.d.R. zu einem milderen Verlauf der Erkrankung mit dem anderen Typ.
Das HSV-Typ 1 wird vor allem bei Erkrankungen an der Haut oberhalb der

Taille gefunden sowie bei Keratokonjunktivitis, Encephalitis und Ekzema herpeticum. Das HSV-Typ 2 manifestiert sich bei genitalen Infektionen, Meningitis und bei Erkrankungen von Neugeborenen. Bei generalisierten Erkrankungen mit Befall viszeraler Organe wird etwas häufiger Typ 1 isoliert, bei Befall von Händen und Armen überwiegt Typ 2 als Erreger. Prinzipiell kann aber jeder Typ an den verschiedenen Lokalisationen eine Infektion verursachen (49, 162, 210, 215).

2.3. Immunologie

Infektionen mit dem HSV rufen sowohl eine Reaktion der humoralen als auch der zellvermittelten Immunität hervor. Folgende Mechanismen sind an der Immunantwort beteiligt (39, 226, 272):

- Neutralisierende und komplementbindende Antikörper
- Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität
- Zytotoxische T-Zellen
- Suppressor B- und T-Zellen
- "Natural killer"-Zellen (Lymphozyten, Makrophagen)
- Hypersensibilitätsreaktion vom Spättyp
- Interferon
- Lymphokine (Leukozyten- und Makrophagenmigrations-Hemmfaktoren)

Neutralisierende wie auch komplementbindende Antikörper treten ab vier Tagen post infectionem auf (226) und persistieren über lange Zeit. Einem frühen Anstieg von IgM-Antikörpern folgen IgA- und IgG-Antikörper (163).

Lippelt und Söltz-Szöts (127, siehe auch 232) konnten ein unterschiedliches Verhalten von V(=virusgebundenen) und S(=soluble)-Antikörpern mit der Komplementbindungsreaktion nachweisen. Der V-Titer sank nach einem initialen Maximum auf einen konstant bleibenden Spiegel ab, der S-Titer zeigte unterschiedliche Höhen: abgesunkene Titerwerte vor Rezidiven, die nach einem Rezidiv fast immer anstiegen. Bei einigen Patienten fanden sich keine S-Titerbewegungen trotz rezidivierender Infektionen oder Vaccinationen. Wenn der S-Titer eine bestimmte Höhe erreicht hatte, konnte kein Rezidiv beobachtet werden.

Buddingh u.a. (26) verfolgten den Verlauf neutralisierender Antikörper bei 12 Kindern über eine längere Zeit und konnten ebenfalls darstellen, daß der Antikörper-Titer nach der Primärinfektion ansteigt und wieder abfällt. Bei Rezidiven bot der Titer keinen einheitlichen Befund: z.T. blieb er konstant, z.T. stieg er erneut an. Ratner, Sanford und Smith (189) dokumentierten einen Titerverlauf über die Dauer von 13 Jahren und stellten dabei erhebliche Veränderungen fest.

Nahmias und Roizman (160/Teil II) bestätigten einerseits die Beobachtung, daß vor, während und nach rezidivierenden Infektionen keine wesentlichen Fluktuationen im Antikörper-Titer entdeckt werden konnten, berichteten andererseits aber auch von einigen Fällen mit deutlichem Anstieg der Titer nach einem Rezidiv. Weiterhin fanden diese Autoren in allen untersuchten Seren Antikörper der IgG-Fraktion, jedoch nur in einigen Proben Antikörper der IgA- oder IgM-Fraktion (siehe auch 114).

Ratner und Smith (188) stellten unterschiedliche Zusammensetzungen der Antikörper bei Personen mit und ohne aktueller Rezidivinfektion fest.

Das Verhalten von gegen Herpes simplex-Viren gerichteten IgA-Antikörpern wurde von Friedman und Kimmel (71) genauer untersucht: bei Primärinfektionen konnten angestiegene Titer und bei Rezidiven konstante Spiegel gemessen werden. Ein Zusammenhang zwischen Rezidiv-Häufigkeit und erniedrigtem IgA-Spiegel wird sowohl erwogen (20, 229) als auch abgelehnt (46). Winkler (275) diskutiert die protektive Funktion der IgA-Antikörper anhand des Falles eines Neugeborenen mit einer Encephalitis, bei dem bleibende Schäden diagnostiziert wurden: die IgA-Fraktion fehlte hier, die zelluläre Abwehrlage war hingegen offenbar intakt.

Inzwischen wurden nicht nur einzelne antigene Komponenten gefunden, z.B. verschiedene Glykoproteine auf der Virushülle und Polypeptide des Capsids, virusspezifische Enzyme (79) und das "early protein" (AG-4) (9) bei Viren und infizierten Zellen mit z.T. unterschiedlicher Funktion, sondern auch die zeitliche Reihenfolge des Auftretens der gegen diese Antigene gerichteten Antikörper verfolgt (138, 280).

Zusammenfassend kann zur Rolle der Antikörper bei der Abwehr von HSV-Infektionen gesagt werden, daß eine schützende Funktion nachgewiesen werden konnte, und zwar sowohl unter experimentellen Bedingungen (14, 38, 193) als auch bei Patienten (36), daß aber Rezidive trotz eines Antikörper-Spiegels unterschiedlicher Höhe auftreten (138, 279, 280). Auch bei Neugeborenen, bei denen der disseminierte Befall mit Herpes simplex-Viren eine besonders hohe Mortalität fordert, wurde festgestellt, daß jene mit einem hohen Titer transplazentar übertragener mütterlicher Antikörper einen deutlich milderen Erkrankungsverlauf zeigen als jene mit niedrigem oder negativem Titer (226). Die relative Bedeutung des humoralen Immunsystems bei der Infektabwehr konnte bislang nicht festgelegt werden, auch weisen nicht alle infizierten Personen ein einheitliches Verhalten bezüglich der Antikörper-Bildung auf.

Die Tatsache, daß die humorale Abwehr weder Primär- noch Rezidivinfektion verhindern kann, verstärkte das Interesse für die zellvermittelte Immunität.
In-vitro-Versuche konnten eine zellvermittelte Immunantwort beim Menschen und im Tierversuch ein bis zwei Wochen nach Beginn der Infektion demonstrieren (163). Die Funktion des zellvermittelten Immunsystems kann anhand eines Stimulationsindex der Lymphozyten-Transformation nach spezifischem Antigenkontakt in-vitro gemessen werden, in Form von Hauttests (Hypersensibilitätsreaktion vom Spättyp), durch den Effekt von Makrophagen, zytotoxischen T-Lymphozyten, "natural killer"-Zellen, Lymphokinen und Interferon, meist anhand von in-vitro-Tests.

Scriba (217) fand den Grad der Lymphozyten-Stimulation und den Zeitpunkt der maximalen Antwort nach Antigenkontakt im Meerschweinchen-Versuch erheblich variierend. Hingegen stellten Corey, Reeves und Holmes (36) fest, daß Dauer der Virus-Exkretion, Ausmaß klinischer Symptome und Heilungszeit bei Patienten mit prä-existierenden komplementbindenden Antikörpern und hohem Stimulationsindex herabgesetzt waren.

Kalimo, Joronen und Havu (107) differenzierten bezüglich der Lymphozyten-Stimulation zusätzlich zwischen der Induktion durch Capsid-, Hüllen- und weitere Antigene und verfolgten den zeitlichen Verlauf. Die Capsid- und

Hüllen-Antigene-induzierte Stimulation zeigte ein Maximum 7 bis 14 Tage nach der Infektion und verminderte sich anschließend innerhalb von ein bis zwei Monaten auf einen etwa konstant bleibenden Spiegel. Die niedrigsten Spiegel wurden vor neuen Rezidiven gemessen. Bei Personen mit häufigen Rezidiven war die Fluktuation schneller und der Stimulationsindex höher (zu anderen Ergebnissen kommen Wassilew und Koch (264); Shore und Feorino (226) berichten über unterschiedliche Resultate). Bei der Untersuchung von Subpopulationen der T-Lymphozyten (OKT 3, OKT 4, OKT 8) konnten keine wesentlichen Unterschiede in der Reaktionsweise entdeckt werden (83).

Lawman u.a. (123) beschäftigten sich mit dem Angriffspunkt zytotoxischer T-Zellen (= an Glykoproteinen) und untersuchten aktivierte und inaktivierte Herpes simplex-Viren vom Typ 1 mit dem Ziel, den besten Stimulus für die Aktivierung zytotoxischer Zellen herauszufinden (siehe auch 122, 201).

Wilton, Ivanyi und Lehner (274) sehen einen herabgesetzten Makrophagenmigrations-Hemmfaktor und eine verminderte Lymphozyten-Zytotoxizität bei Patienten mit Rezidiven als verantwortlich für die Infektion an, da diese Patienten sich in ihrer Untersuchung bezüglich der Bildung von Antikörpern und der Stimulation der Lymphozyten-Transformation nicht von Kontrollgruppen unterschieden. Andere Autoren halten einen erniedrigten Leukozytenmigrations-Hemmfaktor für den Auslöser von Rezidivinfektionen (72, 222; ebenso Rosenberg, Snyderman und Notkins (200) in bezug auf andere Lymphokine).

Im Gegensatz zu diesen Untersuchungen, bei denen während des Auftretens von Rezidiven eine verminderte Immunantwort beobachtet wurde, berichten Thong u.a. (251) gerade von einer verstärkten Antwort des zellvermittelten Immunsystems in akuten Phasen der Erkrankung.

Schließlich liegen Nachweise vor über die protektive Wirkung des Interferons (177, 187), über die altersabhängige Empfindlichkeit von Makrophagen gegenüber HSV-Infektionen (bei Neugeborenen höhere Empfindlichkeit nach Mintz u.a. (148)) und über den positiven Effekt von "natural-

killer"-Zellen auf den Umfang des Infektionsverlaufs (34, 115, 129).

Fanta, Topaloglou und Altmann (60) deckten bei Patienten mit HSV-Infektionen Störungen im DNS-Reparaturmechanismus der Lymphozyten auf, was auf eine verminderte Immunkompetenz dieser Zellen hindeuten könnte.

Zusammenfassend läßt sich zur Bedeutung der zellvermittelten Immunität sagen, daß bei den verschiedenen Komponenten Reaktionen auf HSV-Antigene festgestellt wurden, daß aber ihre relative Bedeutung untereinander bisher nicht festgestellt werden konnte. Wegen abgeschwächter Reaktionen teils zum Zeitpunkt eines Rezidivs, teils zur Zeit der Latenz, kann auch nicht entschieden werden, ob eine Schwächung der Wirtsabwehr ein Rezidiv induziert oder ob dies nur die immunologische Konsequenz eines Rezidivs repräsentiert.

Weder die humorale noch die zellvermittelte Immunabwehr vermögen also eine Erkrankung an einer Primär- oder Rezidivinfektion bei einem Teil der infizierten Personen zu verhindern. Bei den meisten Personen scheint das zu gelingen, da der größte Teil der Infektionen ja klinisch inapparent verläuft. Um weitere Rückschlüsse auf die Immunantwort ziehen zu können, wurden Patienten mit schweren, disseminierten Infektionen untersucht. Hierzu zählen immunsupprimierte Patienten (siehe Abschnitt 2.6.) und jene, die infolge eines Ekzems, Pemphigus, Wiskott-Aldrich-Syndroms (243) oder einer extensiven Verbrennung (65) Defekte in der natürlichen Barriere der Haut gegenüber Infektionen aufweisen. Neutropenien und Monozytopenien bei leukämischen Patienten, ebenso eine unterdrückte Makrophagen-Funktion bei Patienten, die Kortikosteroide systemisch erhalten, und hormonelle Veränderungen während der Schwangerschaft können synergistisch zur Dissemination beitragen (163, 226). Bei Personen mit reinem T-Zell-Defekt, z.B. beim DiGeorge-Syndrom, konnte bisher nicht über disseminierte Infektionen berichtet werden, ebensowenig wie bei Personen mit alleinigem Defekt der humoralen Immunität, z.B. der Agammaglobulinämie.

Zur weiteren Klärung sollen außerdem Tierversuche beitragen, bei denen eine der beiden Komponenten des Immunsystems künstlich ausgeschaltet wird, damit der alleinige Effekt der anderen Komponente analysiert wer-

den kann (berichtet in 226; siehe auch 108).

Bezüglich der Abwehr von HSV-Infektionen stand in den letzten Jahrzehnten zunächst das humorale Immunsystem im Vordergrund des Forschungsinteresses. Anschließend wurde das zellvermittelte System verstärkt untersucht. Heute kann davon ausgegangen werden, daß beide Teile für die Immunabwehr notwendig sind, aber nicht immer hinreichend. Welche relative Bedeutung den einzelnen Teilen zukommt, ist nicht klar abzugrenzen. Auch gibt es bisher keine eindeutigen Ergebnisse über Diskrepanzen im Immunsystem zwischen Personen mit rezidivierenden Infektionen unterschiedlich schwerer Symptomatik und jenen mit klinisch inapparenten Infektionen, bei denen das Immunsystem offenbar imstande ist, zwar nicht die Infektion, wohl aber die Erkrankung zu verhindern.

2.4. Epidemiologie

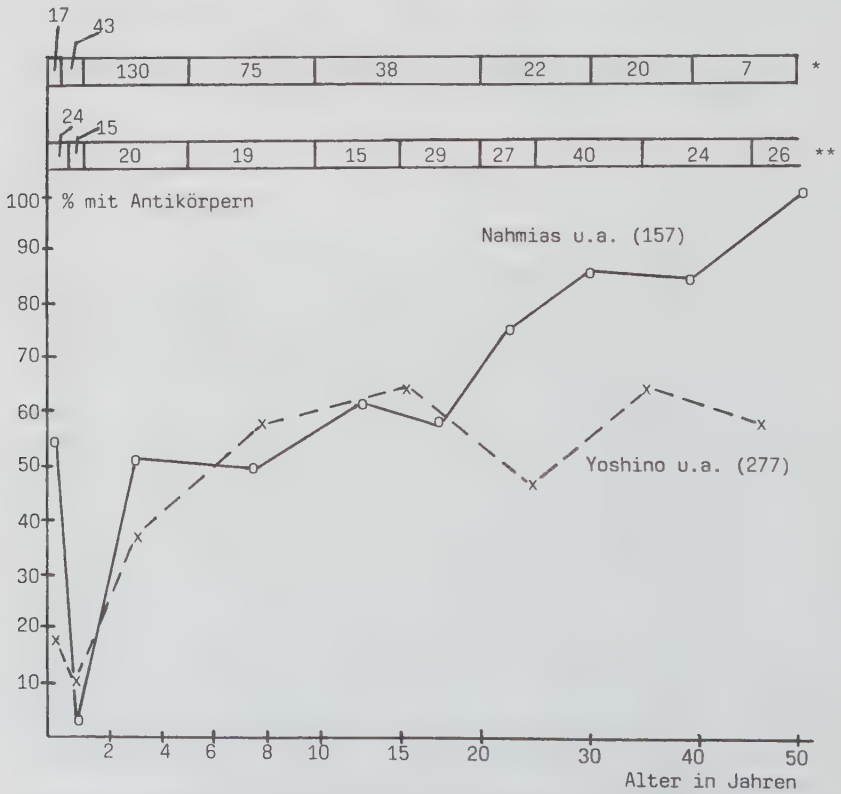
Der Mensch ist der einzige natürliche Wirt der Herpes simplex-Viren, die infizierte Person das alleinige Reservoir für die Verbreitung. Beide Typen des Virus können nur kurze Zeit extrakorporal überleben, sodaß die Viren auf direktem Weg oder über kontaminierte Sekrete nur nach engem Kontakt auf empfängliche Individuen übertragen werden können. Aufgrund dieser Charakteristika wird die Verbreitung des Virus weniger durch Umweltfaktoren beeinflußt als durch enge Kontakte zu anderen Menschen. Dementsprechend läuft die erste Durchseuchungswelle in der Kindheit während der ersten Phase engen körperlichen Kontakts ab und erfaßt bis 50% der Bevölkerung (überwiegend HSV-Typ 1). Die zweite Phase der Durchseuchung setzt zur Zeit der Pubertät ein (vermehrt Typ 2) und kann zu einem Durchseuchungsgrad von bis zu 100% führen. Als Maßstab des Durchseuchungsgrades gilt hier das Vorhandensein spezifischer Antikörper, wie sie mit verschiedenen serologischen Verfahren bestimmt werden können. Interessant für epidemiologische Belange ist aber auch die Prävalenz typischer klinischer Erscheinungen und der Nachweis des Virus selbst.

Prävalenz von anti-HSV-Antikörpern

Die vielen serologischen Untersuchungen zeigen charakteristische Verläufe

der Epidemiologie des HSV. Neugeborene haben zu einem großen Teil transplazentar übertragene Antikörper ihrer Mütter, die im ersten Lebensjahr abgebaut werden. Nach dem ersten Lebensjahr steigt die Durchseuchung kontinuierlich an mit besonderer Progression im Kleinkindalter (höchste Primärerkrankungsrate mit HSV-Typ 1) und nach der Pubertät (Primärerkrankungen mit HSV-Typ 2), um bis zu 100% im höheren Alter zu erreichen.

Abb. 1: HSV-Antikörper-positive Seren in verschiedenen Altersstufen



* Quelle: Yoshino u.a. (277). Die Zahlen geben die Anzahl der Probanden in den einzelnen Altersgruppen wieder; die Untersuchung wurde mit der Komplementbindungsreaktion durchgeführt.

**Quelle: Nahmias u.a. (157). Hier ist die letzte Altersgruppe älter als 44 Jahre; Methode: Neutralisationstest.

Neben dem Alter hängt die Prävalenz insbesondere noch vom sozioökonomischen Status und von sexuellen Verhaltensweisen ab. Nach Nahmias und Roizman haben erwachsene Personen mit höherem sozioökonomischen Status nur zu etwa 30 - 50% Antikörper gegen Herpes simplex-Viren, während Erwachsene aus unteren sozioökonomischen Gruppen zu 80 - 100% seropositiv sind.
In bezug auf das HSV-Typ 2 berichten diese Autoren über eine Durchseuchung von 20 - 60% in gewöhnlichen Populationen, von 10% in Gruppen mit höherem sozioökonomischen Standard, von 3% bei Nonnen und von nahezu 100% bei älteren Prostituierten (160/Teil III). Da das HSV-Typ 2 unterschiedlich häufig auch schon bei Kleinkindern gefunden wird, erörtern Montefiore, Sogbetun und Anong (151) Übertragungsmöglichkeiten nichtvenerischer Art, z.B. durch gemeinsam benutzte Bettwäsche oder Unterkleidung bei unzureichenden hygienischen Bedingungen (ebenso 102).

In der Abbildung 1 sind die Ergebnisse zweier typischer epidemiologischer Verläufe graphisch dargestellt.
Die Tabelle 1 enthält weitere ausgewählte Daten über die Durchseuchung mit HSV-Typ 1 und 2, soweit möglich unter besonderer Ausweisung der ältesten Probandengruppe. Die Tabelle 2 enthält nur Daten in bezug auf HSV-Typ 2.

Tab. 1: Durchseuchung mit HSV-Typ 1 und 2 in ausgewählten Untersuchungen aus verschiedenen Ländern

Autoren	Land/Ort	Anzahl Seren	Alter Jahre	HSV-Ak-positiv*	Probanden	Test
Holzel u.a. 1953 (96)	Manchester	304 35	alle > 15	46% 86%	Patienten	KBR*
Buddingh u.a. 1953 (26)	USA	591 79	alle > 15	82% 92%		NT*
Vivell u.a. 1957 (259)	Südbaden	184 16	alle > 40	57% 81%	gewöhnl. Bevölkerg.	KBR
Yoshino u.a. 1962 (277)	Tokio	352 27	alle 30-50	42% 63%	Kinder/Erwachsene	KBR**

Fortsetzung auf d. nächsten Seite

Fortsetzung der Tab. 1:

Autoren	Land/Ort	Anzahl Seren	Alter Jahre	HSV-Ak-positiv	Probanden	Test
Becker 1966 (18)	Kapstadt	260	0-16	69%	Bantu	NT
		98	17-27	100%		
		1175	0-16	77%	Farbige	
		113	17-27	98%		
		246	0-16	49%	Weiße	
		388	17-27	89%		
Smith u.a. 1967 (231)	Edinburgh	710	alle	65%		KBR**
		137	> 40	88%		
Rühl 1968 (203)	Berlin/W.	61	14-75	61%	Patienten, Gesunde	KBR
Gerber/Rosen-blum 1968 (74)	Neu-Guinea	20	6-40	100%		KBR
	Mikronesien	20	3-56	100%		
	Australien	20	3-30	85%		
	Türkei	20	11-20	85%		
	Paraguay	74	2-55	95%		
Nahmias u.a. 1970 (157)	USA	239	alle	66%	unterer sozioökon. Status	NT
		50	> 35	92%		
Wentworth/ Alexander 1971 (269)	Seattle/USA	4824	5-65	54%	mittlerer sozioökon. Status	KBR
		1282	40-65	80%		
Gômez u.a. 1971 (77)	Mexiko-City	875	0-15	55%	Kinder	NT
Petersen u.a. 1972 (180)	Freiburg/Br.	254	2-85	71%	allgemeine Bevölke-rung	MNT*
		132	21-85	95%		
Rodrigues u.a. 1973 (197)	Brasilien	58	0-20	83%	Indianer	NT
		20	21-40	100%		
McDonald u.a. 1974 (136)	Montreal	91	46-55	93%	Frauen mit untersch. sozioökon. Status	MNT
Hondo 1974 (97)	Tokio	466	alle	38%		KBR**
		110	> 40	66%		

Fortsetzung auf d. nächsten Seite

Fortsetzung der Tab. 1:

Autoren	Land/Ort	Anzahl Seren	Alter Jahre	HSV-Ak-positiv	Probanden	Test
Figueroa/Zambrana 1976 (64)	Honduras	222	1- 5	51%	Kinder	NT
		52	12-16	94%	Mädchen	
		170	16-40	98%	Schwangere	
		38	16-30	100%	Prostituierte	
		39	20-72	100%	Cervix-Ca.-Patientinnen	
Jiménez u.a. 1979 (101)	Costa Rica	20	18-30	80%	Frauen	NT
Montefiore u.a. 1980 (151)	Ibadan/Nigeria	228	ø 29	97%	Blutspender	NT
		609	20-30	99%	Patienten	
Hatherley u.a. 1980 (86)	Melbourne	440	ø 30	55%	Med. Personal	KBR
		124		98%	anderes Personal im Krankenhaus	
		326	ø 26	79%	Patienten	
Johnson u.a. 1981 (102)	Nigeria	53	1- 4	49%	mangelernährt	MNT
		64	1- 4	26%	gut ernährt	
Tan/Stern 1981 (246)	Malaysia	615	alle	58%	Malaysier	KBR
		525	"	60%	Inder	
		647	"	76%	Chinesen	
Seth u.a. 1981 (220)	Neu-Delhi	507	alle	67%	Patienten	IHA*
		117	> 40	81%	"	

*HSV-Ak: Herpes simplex-Virus-Antikörper
KBR: Komplementbindungsreaktion
NT: Neutralisationstest
MNT: Mikroneutralisationstest
IHA: Indirekter Hämagglutinationstest
**Parallel durchgeführte Untersuchungen mit dem Neutralisationstest zeigten ähnliche Verläufe.
ø: Durchschnittsalter

Tab. 2: Durchseuchung mit HSV-Typ 2 in ausgewählten Untersuchungen aus verschiedenen Ländern

Autoren	Land/Ort	Anzahl Seren	Alter Jahre	HSV-Ak-positiv*	Probanden	Test
Dueñas u.a. 1972 (48)	Cali/Kolumbien	114	14-19	46%	Prostituierte	MNT*
		229	20	70%	(Mestizen und Schwarze)	
Figueroa/Zambrana 1976 (64)	Honduras	222	1- 5	5%	Kinder	NT*
		52	12-16	23%	Mädchen	
		170	16-40	46%	Schwangere	
		38	16-30	79%	Prostituierte	
		39	20-72	68%	Cervix-Ca.-Patientinnen	
Adelusi 1977 (2)	Ibadan/ Nigeria	148	1-15	2%	Kinder	KBR*
Adelusi u.a. 1978 (3)	Ibadan/ Nigeria	100	1-15	3%	Kinder	KBR
		102	16-55	29%	Gynäkol. Patientinnen	
		102	16-55	25%	Schwangere	
		55	?	45%	Prostituierte	
		30	16-45	47%	Männer (Klinik f. Geschl.krh.)	
		101	16-55	27%	Gesunde Kontrollgruppe	
Jiménez u.a. 1979 (101)	Costa Rica	20	18-30	40%	Frauen	NT
Montefiore u.a. 1980 (151)	Ibadan/ Nigeria	228	∅ 29	21%	Blutspender	NT
		442	ca.	28%	Patienten	
		167	20-30	34%	Patienten (Klinik f. Geschl.-krankheiten)	
Tantivanich/ Tharavanij 1980 (247)	Bangkok	157	16-57	40%	Frauen in Bars,	IHA*
				85%	Massage-Salons	ELI*
					etc.	
		101	?	11%	Kontrolle	IHA
				27%	"	ELI
Johnson u.a. 1981 (102)	Nigeria	53	1- 4	13%	mangelernährt	MNT
		64	1- 4	2%	gut ernährt	
Seth u.a. 1981 (220)	Neu-Delhi	507	alle	34%		IHA
		78	1-14	29%		
		117	40	50%		

Fortsetzung der Tab. mit Zeichenerklärung auf der nächsten Seite.

Fortsetzung der Tab. 2:

*HSV-Ak:	Herpes simplex-Virus-Antikörper
KBR:	Komplementbindungsreaktion
NT:	Neutralisationstest
MNT:	Mikroneutralisationstest
IHA:	Indirekter Hämagglutinationstest
ELI:	Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay (Elisa)
ø:	Durchschnittsalter
?:	Alter unbekannt oder nicht angegeben

In den meisten Untersuchungen erreichen die älteren Altersstufen einen Durchseuchungsgrad von über 80%. Ausnahmen hiervon sind die Untersuchungen mit Populationen aus Tokio und Berlin. Buddingh u.a. (26) erhoben unter der schwarzen Bevölkerung in ihrer Studie zwar häufiger seropositive Resultate als unter der weißen, eine Rassenabhängigkeit ist anderen in der Liste aufgeführten Untersuchungen zufolge aber weniger wahrscheinlich als unterschiedliche sozioökonomische Verhältnisse. Hiervon geht z.B. Becker (18) aus, auch McDonald u.a. (136) fanden bei ihrer Untersuchung in der Gruppe mit höherem Einkommen eine niedrigere Durchseuchung.

In bezug auf das HSV-Typ 2 allein ist der Durchseuchungsgrad unter Prostituierten am höchsten. Bemerkenswert ist der hohe Anteil seropositiver Ergebnisse bei mangelernährten Kindern im Alter von 1 - 4 Jahren in Nigeria sowie bei der indischen Population, in der unter den 1 - 14jährigen schon 29% HSV-Typ 2-Antikörper aufweisen (siehe Tab. 2). Eine größere Empfindlichkeit des Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay gegenüber dem indirekten Hämagglutinationstest verdeutlicht die Untersuchung von Tantivanich und Tharavanij (247).

Anamnesen mit rezidivierenden klinischen Erscheinungen

Die Häufigkeit des rezidivierenden Herpes labialis wird in Tabelle 3 dargestellt. Die Erhebung der Daten basiert jeweils auf Fragebögen, die an die Probanden verteilt oder verschickt wurden.
Frauen sind etwas häufiger von einem Herpes labialis betroffen als Männer. Probanden aus Nord-Amerika hatten etwa doppelt so häufig positive Anamnesen wie jene aus Asien oder Süd-Amerika. Die Untersuchung von

Tab. 3: Häufigkeit des rezidivierenden Herpes labialis (RHL) nach ausgewählten Untersuchungen

Autoren	Land/Ort	Häufigkeit RHL				Alter Jahre	Erhebung
		Frauen		Männer			
		n*	pos.*	n*	pos.*		
Warren u.a. 1978 (262)	USA	78	36%	68	35%	19-51	Fragebogen
	Japan	138	22%	107	26%		
Embil u.a. 1975 (54)	Afrika	73	31%	331	26%	15-30	Fragebogen
	Asien	442	19%	508	17%		
	Australien	135	34%	417	27%		
	Europa	705	31%	1380	31%		
	Nord-Amer.	1665	42%	2490	37%		
	Süd-Amer.	921	18%	792	14%		
Ship u.a. 1960** (224/Teil I)	USA 1958/59	173	41%	478	39%	ø 19	Fragebogen
Ship u.a. 1977 (225)	USA 1971	173	28%	478	22%	ø 31	Fragebogen

*n: Anzahl der Seren

pos.: Positive Anamnese an RHL

**: Vgl. Ship u.a. aus dem Jahre 1977 (225); aufgeführt sind hier nur die Personen, die auch an der 12 Jahre später durchgeführten Befragung teilnahmen.

ø: Durchschnittsalter

Ship u.a. aus dem Jahre 1960 (224/Teil I) umfaßt insgesamt 1788 Studenten, von denen 38% eine positive Anamnese hinsichtlich eines rezidivierenden Herpes labialis angaben. In der Tabelle 3 sind nur jene angeführt, die in einer wiederholten Untersuchung 12 Jahre später noch erfaßt werden konnten (225). Erwähnenswert ist die deutliche Abnahme der Häufigkeit mit zunehmendem Alter. Neben der geographischen Verteilung ist für die Beurteilung erhobener Daten also die Berücksichtigung des Alters besonders wichtig.

Anhand der ärztlichen Konsultationen wegen einer herpetischen Erkrankung wurde in den letzten Jahren eine starke Zunahme registriert. In den Jahren 1973 - 1979 betrug die Zunahme für alle Herpes simplex-Erkrankungen in den Vereinigten Staaten ca. 10%, für Erkrankungen an Herpes genitalis

sogar das Dreifache (150). Herpes genitalis zählt heute mit zu den häufigsten sexuell übertragbaren Krankheiten. Eine Statistik aus Großbritannien mit Daten der Jahre 1977 - 1981 weist z.B. für HSV-Erkrankungen eine mehr als doppelt so hohe Zuwachsrate auf als für den Durchschnitt der sexuell übertragbaren Krankheiten (267).

Nachweis des Virus

Der Nachweis des Virus oder von Virus-Antigenen spielt eine besondere Rolle bei der Aufdeckung der Virusstreuung durch asymptomatische Personen.

Zuerst berichteten Buddingh u.a. (26), daß das HSV bei 7% von 571 asymptomatischen Patienten (am häufigsten bei Kindern im Alter von 7 Monaten bis zu 2 Jahren) aus dem Mund isoliert werden konnte. Im Speichel ebenfalls asymptomatischer Mitglieder des Personals eines geburtshilflichen Krankenhauses in Melbourne wiesen Hatherley, Hayes und Jack (85) das Virus sogar bei 9,6% von 384 Probanden nach. Bei gynäkologischen Abstrichen wurde das Virus in einer Häufigkeit von 0,9% unter 585 College-Studentinnen (135) und von 3% bei Patientinnen einer gynäkologischen Klinik (190) gefunden, bei denen jeweils keine klinischen Erscheinungen aufgetreten waren. 3,4% der 585 College-Studentinnen hatten herpetische Läsionen. Bei Frauen mit Symptomen einer Vaginitis war das HSV in 12,6% der Fälle als ursächlicher Erreger vertreten (175). Willmott und Mair (273) schließlich entdeckten bei routinemäßig angelegten Kulturen von Zervikal-Abstrichen unter 2630 Patientinnen 3,7% mit einer genitalen Herpes-Infektion, von diesen war wiederum ein Viertel asymptomatisch.

Neben der Bedeutung für die Ausbreitung des Virus spielt die asymptomatische Streuung bei Schwangeren eine besondere klinische Rolle, da Infektionen bei Neugeborenen zu einer hohen Mortalität führen und bleibende Schäden verursachen können.

2.5. Herpes simplex-Viren und andere Erkrankungen

Ein Zusammenhang zwischen Herpes simplex-Viren und der Entstehung maligner Tumoren (insbesondere HSV-Typ 2 und Zervix-Karzinom) wurde aufgrund von drei Beobachtungen erörtert:

1. Durch epidemiologische Untersuchungen konnte eine erhöhte Inzidenz von HSV-Typ 2-Infektionen bei Patientinnen mit Zervix-Karzinomen gegenüber Kontrollgruppen festgestellt werden (siehe Tabelle 4 zur Durchseuchung mit anti-HSV-Typ 2-Antikörpern).
2. In transformierten Zellen konnten virale genetische Informationen nachgewiesen werden (Antikörper-Bildung gegen Tumor-assoziierte virale Antigene) (12, 47, 185).
3. Herpes simplex-Viren beinhalten onkogenes Potential, wie es in Zellkulturen oder anhand von Tierversuchen mit Ultraviolettstrahlen-inaktivierten Viren oder temperatur-sensitiven Mutanten gefunden wurde (u.a. 28, 185).

Bei Nahmias, Naib und Josey (161) werden 12 epidemiologische Untersuchungen aus den Jahren 1969 - 1972 aufgelistet, in denen Zervix-Karzinom-Patientinnen gegenüber Kontrollgruppen jeweils einer höheren Durchseuchung mit dem HSV-Typ 2 unterlagen (31-100% gegenüber 18-72%). Lediglich bei zwei Populationen aus Taiwan und Kolumbien wurde gleich häufiges Auftreten diagnostiziert. Auch in einem Vergleich von 27 epidemiologischen Untersuchungen aus der Zeit von 1970 - 1978 zeigten die Karzinom-Patientinnen mit 15-97% jeweils eine höhere Prävalenz als die Kontrollgruppen mit 7-77% (192).

In Tabelle 4 sind einige zusätzliche Ergebnisse zusammengefaßt. In diesen Untersuchungen wiesen die Patientinnen mit Zervix-Karzinomen ebenfalls eine jeweils höhere Durchseuchung auf als die Kontrollgruppen (29-89% gegenüber 4-63%). Darüberhinaus wurde von mehreren Autoren eine zunehmende Prävalenz von HSV-Typ 2-Antikörpern oder -Antigenen bei fortschreitender Zelltransformation von Dysplasien zervikaler Zellen über in-situ-Karzinomen bis hin zu invasiv wachsenden Karzinomen festgestellt (1, 12, 158, 161). Kawana und Yoshino (109) berichteten zwar auch von einer höheren Prävalenz bei Karzinom-Patientinnen, fanden aber keine Korrelation zwischen klinischem Stadium des Karzinoms und der Antikörper-Präsenz.

Tab. 4: HSV-Typ 2-Antikörper bei Patientinnen mit Zervix-Karzinomen und Kontrollgruppen

Autoren	Land/Ort	Karzinom-Patientinnen		Kontrollgruppe	
		n*	HSV-2-Ak*	n*	HSV-2-Ak*
Rawls u.a. 1969 (191)	Houston/ Texas	41	78%**	51	22%
Petersen u.a. 1972 (180)	Freiburg/ Breisgau	43	31%	20	15%
Koenig u.a. 1975 (113)	Bonn	90	29%	200	4-12%
Kunkel u.a. 1979 (119)	Rostock	100	43%	50	10%
Kawana/Yoshino 1980 (109)	Tokio	89	55%	177	23%
Arsenakis u.a. 1980 (8)***	Melbourne	24	75%	40	10-20%
Lüleci u.a. 1981 (132)	Türkei	9	89%	35	63%
Mendis u.a. 1981 (141)	London	25	52%	24	13%
	Sudan	23	52%		
	Malawi	26	73%	13	31%
	Sri Lanka	29	66%	24	16%

*n: Anzahl der Probanden

HSV-2-Ak: Anteil mit HSV-Typ 2-Antikörpern

**: Unter 24 Patientinnen stellten diese Autoren 4 bis 20 Jahre nach erfolgreicher Behandlung noch 54% Trägerinnen von HSV-Typ 2-Antikörpern fest.

***: Gemessen wurden Antikörper gegen das "early protein" (AG-4), das nach Aurelian u.a. (12) nur in HSV-Typ 2-infizierten Zellen produziert wird.

Bemerkenswert ist die Beobachtung von Aurelian u.a. (12), daß sich die Antikörper-Produktion gegen das von HSV-Typ 2-infizierten Zellen gebildete "early protein" AG-4 nach erfolgreicher Therapie zurückbildete und nach erneutem Auftreten eines Karzinoms wieder anstieg (ebenso in 248 be-

züglich Tumor-assoziierter Antigene). Hierzu gibt es von Rawls, Tompkins und Melnick (191) gegenteilige Ergebnisse: Diese Autoren registrierten zwar auch, daß bei Zervix-Karzinom-Patientinnen Antikörper gegen das HSV-Typ 2 in einem besonders hohen Prozentsatz auftreten, nach erfolgreicher Behandlung blieb dieser Anteil aber hoch (siehe Anmerkung in Tab. 4; auch nach Hollinshead u.a. (95), Antikörper gegen Typ 1 und 2 bei letzteren nicht differenziert).

Najem u.a. (164) bestimmten zwar höhere Titer bei Patientinnen mit in-situ-Karzinomen, jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz positiver Seren gegenüber der Kontrollgruppe. Aus der Studie von Kunkel u.a. (119) ist erwähnenswert, daß die Ehemänner der Karzinom-Patientinnen ebenfalls eine höhere Durchseuchung mit HSV-Typ 2-Antikörpern haben als die der Kontrollgruppe.

Gehäuftes Auftreten von z.T. HSV-Typ 2-, z.T. HSV-Typ 1-Antikörpern wurde außerdem bei einer Reihe von anderen Tumoren festgestellt, z.B. bei Korpus uteri-Karzinomen (166), bei Blasen- und Prostata-Karzinomen (132) sowie bei Karzinomen im Kopf- und Halsbereich (95, 118). Unbehandelte Patienten mit oralen Karzinomen hatten nach Shillitoe u.a. (223) höhere spezifische IgM-Spiegel gegen HSV-Typ 1 als Patienten mit akuten oder rezidivierenden HSV-Infektionen oder als die Kontrollgruppe.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Frauen mit einer genitalen HSV-Typ 2-Infektion ein zwei- bzw. achtfach höheres Risiko der Entwicklung zervikaler Dysplasien bzw. von in-situ-Karzinomen haben im Vergleich mit Frauen ohne HSV-Antikörper (161). Es sind jedoch auch sozioökonomische und geographische Faktoren sowie sexuelle Verhaltensweisen von Bedeutung. Desweiteren gibt es viele Karzinom-Patientinnen ohne Antikörper gegen HSV-Typ 2 und es ist bisher lediglich einmal gelungen, einen kleinen Teil der HSV-DNS im Zervix-Karzinomgewebe nachzuweisen (69). Trotz offensichtlicher Zusammenhänge kann deshalb bisher nicht von einer kausalen Beziehung ausgegangen werden.

Mit einer Reihe anderer Erkrankungen sind ebenfalls aufgrund erhöhter Prävalenzen von Antikörpern Zusammenhänge mit dem HSV diskutiert worden.

Hierzu gehören psychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie, Demenz und Depression (82, 125, 133, 236; Zusammenhang abgelehnt von Gotlieb-Stematsky u.a. (78) sowie Jørgensen, Goldschmidt und Vestergaard (105)) und neurologische Erkrankungen wie Fazialisparese (239, 254), Multiple Sklerose (116, 263) und Parkinsonismus (139). Ein Fall einer sklerosierenden Lymphangitis nach herpetischer Balanitis wurde von Farkaś (61) beschrieben. Letztlich sei noch erwähnt, daß bei essentieller Hypertonie (117) sowie Duodenal-Ulcera (257) erhöhte Antikörper-Titer gegenüber Kontrollgruppen gemessen wurden und auch das Verhältnis von HSV und Atherosklerose erörtert wurde (19, 236).

2.6. Immunsuppression und Herpes simplex-Viren

Atypische HSV-Infektionen wurden bei Patienten mit angeborenen (Thymus-Hypoplasie mit Lymphopenie, DiGeorge-Syndrom, Wiskott Aldrich-Syndrom) und erworbenen Immunschwächen (Transplantat-Empfänger, maligne Erkrankungen, Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten und Bestrahlungen) diagnostiziert (142), neuerdings auch bei Patienten mit dem Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Weitere Personen, die ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung ungewöhnlicher disseminierter oder visceraler HSV-Infektionen haben, sind Neugeborene, mangelernährte Kinder (249), Patienten mit ausgedehnten Verbrennungen (65) und chronischen Hautveränderungen (163).

Merigan (142) berichtet, daß 85% der Herztransplantat-Empfänger mit Antikörpern gegen HSV in den ersten drei Monaten nach der Transplantation zur Zeit maximaler immunsuppressiver Therapie unter prolongierten und aggravierten Herpes labialis-Läsionen litten. In ähnlicher Weise traten nach Knochenmark-Transplantationen bei 62 von 76 seropositiven Patienten HSV-Infektionen auf, bei den seronegativen Patienten jedoch nur in einem Fall. Die Inzidenz von HSV-Infektionen bei den seropositiven Personen war größer als die von Varicella-Zoster-Infektionen, letztere zeigten aber häufiger einen schwerwiegenderen Verlauf (144).
Unter den seropositiven Empfängern von Nieren-Transplantaten fanden Pass u.a. (176) bei 29 von 44 Patienten eine postoperative Virusstreu-

ung. Virusstreuung und herpetische Läsionen traten am häufigsten innerhalb der ersten vier Wochen nach der Transplantation auf und hielten länger an als bei anderen Erwachsenen. Die von Ruffault und Fauconnier (204) untersuchten 10 seropositiven Patienten streuten nach der Transplantation alle das Virus, die meisten wiesen auch klinische Erscheinungen auf. Nach Merigan (142) besteht eine enge Korrelation zwischen dem Auftreten der Rezidive und der Intensität der immunsuppressiven Therapie (ebenso nach Naraqi u.a. (165) sowie Schieferstein u.a. (209).

Bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen verursacht vermehrtes Auftreten bakterieller und mykotischer Infektionen ernsthafte Komplikationen, von den viralen Infektionen ist besonders die Zoster-Infektion bei Patienten mit M. Hodgkin bekannt (u.a. 94). In der Literatur werden auch eine vermehrte Inzidenz und insbesondere schwere Verläufe von HSV-Infektionen dokumentiert.
Aston, Cohen und Spindler (11) deckten eine Streuung des HSV bei 11 von 69 Patienten mit myelo- oder lymphoproliferativen Erkrankungen gegenüber lediglich bei 12 von 579 Personen der Kontrollgruppe auf. Die Häufigkeit des Auftretens neutralisierender Antikörper betrug 75% bei einer Testgruppe gegenüber 48% bei der Kontrollgruppe (11). In einer prospektiven Studie von Tai Lam u.a. (245) streuten 10 von 29 Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie das Virus während einer Chemotherapie. Davon waren 8 Patienten asymptomatisch, zwei hatten ernsthafte und langandauernde Rezidive, während eine viscerale Beteiligung nicht beobachtet wurde. In einer parallel durchgeführten Prävalenz-Studie bei Patienten mit verschiedenen Leukämien und malignen Lymphomen konnte das HSV bei 23% der Patienten isoliert werden (245).

Im Gegensatz zu den soeben angeführten Autoren fand Morison (153, 154) bei Patienten mit malignen Erkrankungen keine gehäuft auftretenden HSV-Infektionen gegenüber der Kontrollgruppe.

Unübliche Verläufe von HSV-Infektionen bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen beschreiben Muller, Hermann und Winkelmann (156) in einer umfangreichen Studie. Sie selbst untersuchten 20 Patienten und über 31 weitere Fälle wird aus der Literatur berichtet. Das Spektrum be-

obachteter klinischer Erscheinungen reichte von chronischen ulcerierenden Läsionen bis hin zum Ekzema herpeticum Kaposi und dem Befall visceraler Organe. Weitere Fälle aus der neueren Literatur können hinzugefügt werden, wobei allerdings nicht in allen Fällen das Virus isoliert wurde:

- Michel u.a. (145) beschreiben eine 64jährige Patientin mit chronischer lymphatischer Leukämie und rezidivierendem Herpes mit ausgedehnter Lokalisation.
- Bei einem 57jährigen Patienten mit Lymphom und immunsuppressiver Therapie wurde ein chronischer Herpes beobachtet (40).
- Extensive orale und digitale herpetische Erscheinungen hatte ein 2jähriges Mädchen mit akuter Leukämie (169).
- Laugier und Orusco (121) berichten über zwei Herpes-Fälle bei Hämopathie-Patienten.
- Unter 28 Herpesvirus-Infektionen bei Patienten mit M. Hodgkin stellten Hoerni, Simon und Chauvergne (94) zweimal das HSV als Erreger fest, in 26 Fällen das Varicellen-Zoster-Virus.
- Ein 64jähriger Patient mit multiplem Myelom litt unter einer disseminierten HSV-Infektion (43).
- Eine chronisch persistierende cutane Herpes simplex-Infektion kam bei einer 22jährigen Frau mit chronischer myeloischer Leukämie und Antikörpermangelsyndrom vor (205).
- Faden u.a. (55) hielten eine disseminierte HSV-Infektion bei einem 6jährigen Kind mit akuter Leukämie fest.
- Über eine 14jährige Patientin mit unreifzelliger Leukose und chronisch ulcerierender Herpes simplex-Infektion berichten Schieferstein u.a. (209).
- Ein 65jähriger Patient mit chronischer lymphatischer Leukämie erkrankte an einer chronisch progressiven HSV-Infektion (167).
- Vonderheid u.a. (260) stellten 5 chronische HSV-Infektionen bei Patienten mit cutanen T-Zell-Lymphomen fest.
- Buss, Scharyj und White (30) fanden bei drei leukämischen Patienten post mortem für das HSV charakteristische zytopathologische Veränderun-

gen an viszeralen Organen.

- Ein fast 4jähriger Junge mit akuter lymphatischer Leukämie erlitt eine Pneumonie, bei der Herpes simplex- und Masern-Viren kulturell nachgewiesen wurden (22).
- Bei einer 57jährigen Patientin mit M. Hodgkin entwickelte sich eine Herpesvirus-Colitis (24).
- Klingelhöfer, Prange und Schipper (112) beschreiben eine Herpes simplex-Encephalitis bei einem Patienten mit Plasmozytom.

Von allen viszeralen HSV-Infektionen im Erwachsenenalter kommen die meisten bei Patienten vor, die an einem malignen Neoplasma, meist hämatologischer Natur, leiden (29, 199).
Als Ursache für die erhöhte Inzidenz und besondere Ausprägung u.a. von Herpes simplex-Infektionen bei Patienten mit supprimiertem Immunsystem wurde in erster Linie eine Schwächung der zellvermittelten Immunität verantwortlich gemacht (142, 184). Den mangelhaften Effekt von Antikörpern in der Abwehr von HSV-Infektionen sieht Stalder (238) in der Zell-zu-Zell-Ausbreitung der Viren begründet, der durch "natural killer"-Zellen, zytotoxische T-Lymphozyten oder Interferon-Produktion wirksamer entgegengewirkt werden kann. Gerade das zelluläre Abwehrsystem wird aber nach Stalder durch zytotoxische und immunsuppressive Medikation bei der Malignombehandlung und zur Verhinderung der Transplantatabstoßung ungünstig beeinflußt.

In einer prospektiven Untersuchung an 86 Patienten mit malignen Lymphomen vertreten Arvin u.a. (10) zwar ebenfalls die Ansicht, daß bei Patienten, deren zellvermitteltes Immunsystem supprimiert ist, eine größere Empfindlichkeit gegenüber der Reaktivierung von Herpesviren besteht. Gemessen an der Lymphozyten-Transformation oder der Bildung von Interferon auf Reiz mit Herpes simplex-Antigenen konnten sie jedoch nach Chemotherapie oder Bestrahlung allein keine Veränderung der zellvermittelten Abwehr gegenüber dem Stand vor Beginn der Therapie feststellen. Lediglich eine Kombination von beidem hatte eine verminderte Lymphozyten-Transformation zur Folge. In dieser Untersuchung hatten auch die meisten Patienten kein HSV-Rezidiv oder nur unkomplizierte Infektionen.

Nach Ansicht dieser Autoren vermag also eine supprimierte zellvermittelte Immunität bei einigen Patienten ein HSV-Rezidiv auszulösen. Da dies bei den anderen Patienten mit vergleichbarem Immunstatus jedoch nicht der Fall ist, erscheint die Immunsuppression eine notwendige, nicht aber hinreichende Bedingung für das Auslösen von Rezidiv-Infektionen zu sein.

Auch Siegal u.a. (228) registrierten bei vier Patienten mit ausgedehnten ulcerierenden anogenitalen HSV-Infektionen im Rahmen des Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) Defekte in der zellvermittelten Immunität, die Immunglobulinspiegel waren normal oder erhöht. Sie betonen aber, daß die große Mehrheit der Patienten mit verminderter Lymphozytenzahl oder Dysfunktion des T-Lymphozyten-Makrophagen-Systems keine HSV-Rezidive aufweist und vermuten daher, daß andere Faktoren (eventuell "natural killer"-Zellen) in der HSV-spezifischen Wirtsabwehr eine entscheidende Rolle spielen (siehe hierzu auch Merigan (142)).

2.7. Diagnose

Die Diagnostik von HSV-Infektionen umfaßt mit unterschiedlicher Spezifität klinische Aspekte, Virusisolierung und -identifizierung, zytologische und serologische Methoden bis hin zu Restriktionsenzym-Analysen der viralen DNS (16, 27, 89). Sie wird besonders wichtig, wenn präventive oder therapeutische Maßnahmen zur Verhinderung der weiteren Ausbreitung einer Infektion erfolgen können. Ihre schnelle Durchführung ist erforderlich bei neonatalen Infektionen, HSV-Encephalitiden und Infektionen von immunsupprimierten Patienten. Problematisch ist die Differenzierung von primärer und rezidivierender Infektion sowie das Erkennen einer asymptomatischen Virusstreuung.

Eine direkte Untersuchung klinischer Proben ist möglich durch Suche nach zytologischen Veränderungen (ballonierende Degeneration der Nuclei, intranucleäre Einschlußkörperchen, Formation vielkerniger Riesenzellen) in Abstrichen oder Biopsien unter dem Lichtmikroskop. Ebenso ist die Fahndung nach morphologischen Strukturen, die dem Virus selbst entsprechen, unter dem Elektronenmikroskop möglich. Beide Untersuchungsmethoden sind nicht

spezifisch. Virale Antigene können schließlich direkt nachgewiesen werden durch Markierung mit fluoreszierenden oder radioaktiven Substanzen und mit Enzymen (Immunfluoreszenztest, Radioimmunassay (RIA), Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA)), doch begrenzen unspezifische Reaktionen den Wert auch dieser Untersuchungen (89).

Die Virusisolierung erfolgte früher üblicherweise im Tierversuch. Heute werden verschiedene Zellkulturen angelegt, in denen nach ein oder zwei Tagen charakteristische zytopathische Effekte auftreten (215), die gewöhnlich auch eine Unterscheidung der Typen 1 und 2 gestatten. Eine exakte Identifizierung kann anschließend mittels spezifischer Anti-Seren im Neutralisationstest, mit der Immunfluoreszenztechnik oder im Hämagglutinations-Hemmtest erreicht werden. Eine Differenzierung zwischen den HSV-Typen 1 und 2 gelingt bei einigen Methoden wegen kreuzreagierender Antikörper nur nach Absorption dieser Antikörper durch Anti-Seren mit heterologen virus-infizierten Zellen.

Methoden zur Differenzierung sind modifizierte Mikroneutralisations- (87) und Immunfluoreszenztests (68), Radioimmun- (35) und Enzymimmun-Assays (258). Es werden auch Tests angegeben, die auf der unterschiedlichen Empfindlichkeit der beiden HSV-Typen gegenüber Desoxyuridinen beruhen (80, 140) oder die unterschiedliche intranucleäre Strukturen aufweisen (137). Die Reliabilität bestimmter Methoden wird jedoch von Zheng, Mayo und Hsiung (278) bezweifelt.

Eine in den letzten Jahren entwickelte elegante Methode besteht in der Anwendung monoklonaler Antikörper, die gegen einzelne virale Proteine der beiden HSV-Typen gerichtet sind und anstelle der weniger spezifischen Anti-Seren in verschiedenen Tests eingesetzt werden können (15, 196, 227). Da die monoklonalen Antikörper mit einzelnen Proteinen reagieren und diese Proteine unter den verschiedenen Stämmen selbst des gleichen Typs differieren können, ist es z.B. möglich, Rezidive von Reinfektionen zu unterscheiden. Wegen dieser großen Spezifität ist es hinsichtlich der Differenzierung in Typ 1 oder 2 empfehlenswert, ein Gemisch verschiedener monoklonaler Antikörper zu verwenden, damit Virus-Stämme, die sich nur durch ein einzelnes Protein von anderen unterschei-

den, nicht der Entdeckung entgehen (179). Die Trennung von Stämmen innerhalb der beiden Typen ist desweiteren durch Analyse der HSV-DNS mit Restriktions-Enzymen möglich (210).

Serologische Methoden bieten einerseits den Vorteil, daß sie unproblematisch sind in bezug auf Abnahmetechnik und Transport, sie bedürfen auch keiner Prozeduren zur Virusisolierung. Sie haben andererseits den Nachteil, daß frische Infektionen nur durch Feststellung eines vierfachen oder höheren Titeranstiegs innerhalb einer Zeit von 7 bis 14 Tagen bzw. durch Nachweis spezifischer IgM-Antikörper diagnostiziert werden können. Letzteres gilt für HSV-Infektionen nur eingeschränkt, da Patienten auch zwischen zwei Rezidiven IgM-Antikörper produzieren können (89). Serologische Methoden eignen sich daher mehr für epidemiologische Studien über den Durchseuchungsgrad von Populationen als für klinische Belange. Weit verbreitete Tests sind die Komplementbindungsreaktion (KBR), Hämagglutinations-, Immunfluoreszenz-, Neutralisations-, Radioimmun- und Enzymimmun-Tests. Das Problem der mangelnden Differenzierbarkeit in die beiden Typen 1 und 2 durch kreuzreagierende Antikörper wurde in letzter Zeit durch modifizierte Tests zu lösen versucht (für Neutralisationstests siehe 51, 170, 171; für Hämagglutinationstests siehe 181; für Immunfluoreszenztests siehe 66; für Enzym-gebundene Tests siehe 256).

Das Bemühen, spezifische IgM-Antikörper nachzuweisen, gilt hauptsächlich der Früherkennung einer Primärinfektion oder einer HSV-induzierten Encephalitis. Eine HSV-Encephalitis zeigt zwar charakteristische Veränderungen im Elektroencephalogramm (EEG) oder im Computertomogramm (25), ist aber nur durch eine Hirnbiopsie zu verifizieren. Da spezifische IgM-Antikörper im Serum die Diagnose einer Encephalitis nicht ausreichend sichern, wurde auch nach IgM-Antikörpern im Liquor geforscht. Hier ergaben sich teils positive, teils negative Resultate (120, 134, 230, 255). Eine Statistik über die Erreger von Encephalitiden aus den Vereinigten Staaten weist in den Jahren 1980/1981 das HSV zwar als einen der häufigeren Erreger aus, bei ca. drei von vier Fällen konnte allerdings kein Erregernachweis geführt werden (149).

Zur Bewertung der einzelnen Tests wurden Vergleichsuntersuchungen vorge-

nommen. Dabei ergaben KBR, Neutralisations- und Immunfluoreszenztests etwa gleiche Resultate (70, 208). Enzymimmun-Assays hatten eine ähnliche Spezifität wie die genannten Tests, waren aber sensitiver (37, 42, 67, 103, 126, 155).

2.8. Therapie

Bisher ist allen zur Verfügung stehenden Therapeutika gemeinsam, daß sie weder Primär- noch Rezidivinfektion verhindern können, sondern nur in unterschiedlichem Maße lindernde Wirkung zeigen.
Zu den Therapeutika zählen folgende lokal anwendbare Mittel (53, 57, 99, 233, 234, 266):

- symptomatische Maßnahmen mit desinfizierenden Lösungen;
- Tromantadin-Hydrochlorid (Virumerz®), das die Resorption des Virus an die Wirtszelle stören soll, als Nebenwirkung gelegentlich ekzemartige Hautveränderungen hervorrufen kann (58);
- die Nucleosid-Analoga a) 5-Jod-2-Desoxyuridin, das besonders bei der herpetischen Keratitis eingesetzt wird, an der Haut mit Zusatz von Dimethylsulfoxid (Virunguent®, mit Dimethylsulfoxid: Zostrum®), b) Cytosinarabinosid und c) Adeninarabinosid, die die intrazelluläre Virusmultiplikation stören sollen;
- fluoreszierende Farbstoffe mit Bestrahlung nach der Auftragung, deren Anwendung allerdings schon durch befürchtete onkogene Fähigkeiten photoinaktivierter Herpes simplex-Viren eingeschränkt wurde.

Systemisch anwendbare Mittel sind:

- ebenfalls die Nucleosid-Analoga. Diese waren lange Zeit die einzigen vorhandenen Mittel gegen akute ausgedehnte Infektionen und Herpes simplex- Encephalitiden. Über die Wirksamkeit gibt es positive (52, 106, 128) und negative Erfahrungsberichte (Heinemann und Breen (88) bezüglich Desoxyuridin) einschließlich der Gefahr der Knochenmarkdepression als Nebenwirkung (50, 73);
- das Interferon, das eher einen kurzfristigen prophylaktischen denn therapeutischen Nutzen hat und sehr teuer ist (234, 276);

- Immunstimulatoren (183, 265): es wurden hitzeinaktivierte Herpes simplex-Antigene verwandt (z.B. Lupidon G® und H® (195, 233, 266, 268)) sowie unspezifische Immunstimulatoren wie Impfungen mit Pocken- und Polioviren oder verschiedenen BCG-Stämmen (59, 265) bzw. Anwendungen von Levamisol (131) und Inosiplex (100). Obwohl bei Einführung des jeweiligen Mittels häufig von positiven Resultaten berichtet wurde, konnte sich keines langfristig für praktische Belange durchsetzen.

Mehr positive Ergebnisse brachte hingegen das neue Chemotherapeutikum Acyclovir (Zovirax®), das nach Aktivierung durch die virale Thymidinkinase in die virale DNS eingebaut wird und zur spezifischen Blockade der Virus-Replikation führt. Als Nebenwirkung wurden reversible Anstiege von Harnstoff und Kreatinin im Serum beobachtet. Aufgrund der Wirkungsweise können Infektionen auch hier nicht verhindert, in ihrer Ausprägung aber vermindert werden (147, 172, 240, 250). Acyclovir wird systemisch und topisch angewandt.

Zur Prävention von HSV-Erkrankungen laufen gegenwärtig Versuche mit lebenden attenuierten HSV-Vaccinen in Tiermodellen, nachdem beobachtet werden konnte, daß Infektionen mit relativ ungefährlichen HSV-Stämmen eine Superinfektion durch virulentere Stämme zu verhindern vermögen (32, 111, 152). Auch werden Impfungen mit Vaccinia-Viren erforscht, in deren DNS ein Teilstück der DNS anderer Viren, u.a. des HSV, eingebaut ist (92, 252).

3. Eigene Untersuchung

3.1. Populationen

In der eigenen Untersuchung wurden bei 77 ambulant und 3 stationär behandelten Patienten (= Testgruppe) der hämatologischen Abteilung des Universitätsklinikums Charlottenburg an der Freien Universität Berlin eine allgemeine und herpesspezifische Anamnese erhoben (Fragebogen siehe im Anhang unter 8.1.). Von diesen Personen wurde einmal, soweit möglich zweimal Blut für die Herpes simplex-Serologie abgenommen. Weitere Daten wie Laborwerte und Angaben zur bisherigen Therapie stammen aus den Krankenakten. Die Erhebung dieser Daten erfolgte im Zeitraum vom 1.11.1982 bis zum 23.6.1983. Die Grunderkrankungen der Patienten sind aus Tabelle 5 ersichtlich:

Tab. 5: Grunderkrankungen der Patienten (Testgruppe)

Erkrankung		Anzahl der Patienten
Akute/subakute Leukämien		2
Chronische myeloische Leukämien (einschl. einer chronisch myelo-monozytären und einer megakaryozytären Leukämie)		7
Polyzythämia vera		5
Lymphome		
1) M. Hodgkin		8
2) Non-Hodgkin-Lymphome niedriger Malignität		
- Chronische lymphatische Leukämien	15	
- Immunozytome	6	
- Zentrozytisch-zentroblastische Lymphome (M. Brill-Symmers)	6	
- Sonstige	1	28
3) Non-Hodgkin-Lymphome hoher Malignität		4
Plasmozytome		10

Fortsetzung der Tab. auf d. nächsten Seite

Fortsetzung der Tab. 5:

Erkrankung	Anzahl der Patienten
Metastasierende Karzinome (bei Patientin-Nr. 66 auf benachbarte Organe übergreifendes Karzinom, bei Patient-Nr. 74 Metastasen nicht gesichert; Patienten-Angaben siehe Tab. 7)	12
Retikulo-histiozytäre Erkrankungen	2
Tumore von Weichteilgewebe/Knochen	2
Insgesamt	80

Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten aus der Testgruppe sind in den Tabellen 8 und 9 enthalten.

Als Kontrollgruppe dienen Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen, für die von Krankenhäusern, niedergelassenen Ärzten oder Geschlechtsberatungsstellen serologische Untersuchungen vom Landesmedizinaluntersuchungsamt in Berlin 41 angefordert wurden, u.a. auch der Antikörper-Titer gegen das HSV.
In der Zeit vom 1.11.1982 bis zum 9.4.1983 waren das insgesamt 328 Untersuchungen von 284 Patienten. Um eine mit der Testgruppe vergleichbare Altersgruppe zu erhalten, werden in Tabelle 6 nur jene 110 Personen als Kontrollgruppe bezeichnet, die mindestens 50 Jahre alt sind. In Tabelle 16 im Abschnitt 3.3.3. sind alle 284 Personen nach Alter und Geschlecht unterteilt zusammengefaßt. Neben der Möglichkeit des Vergleichs mit der Testgruppe können aus dieser Tabelle auch Hinweise über die Durchseuchung der Berliner Bevölkerung niedrigeren Alters gewonnen werden. Ergebnisse einer zweiten oder weiterer Komplementbindungsreaktionen werden nicht in die Untersuchung einbezogen, da sie nur von einem kleinen Teil der Probanden vorlagen. In Tabelle 6 sind die Mitglieder von Test- und Kontrollgruppe nach Alter und Geschlecht verteilt gegenübergestellt.

Das Durchschnittsalter der weiblichen Mitglieder der Testgruppe beträgt 67 Jahre, das der männlichen 62 Jahre. In der Kontrollgruppe sind die

Tab. 6: Alters- und Geschlechtsverteilung von Test- und Kontrollgruppe

Alter in Jahren	Testgruppe Anzahl der Personen			Kontrollgruppe Anzahl der Personen		
	♀	♂	∑	♀	♂	∑
30 - 39	-	2	2	-	-	-
40 - 49	3	8	11	-	-	-
50 - 59	4	6	10	20	23	43
60 - 69	11	12	23	20	9	29
70 - 79	16	11	27	16	14	30
80 - 89	2	5	7	6	2	8
Insgesamt	36	44	80	62	48	110

weiblichen Personen durchschnittlich 66 Jahre alt, die männlichen 63 Jahre. Frauen sind in der Kontrollgruppe etwas häufiger, in der Testgruppe etwas weniger häufig vertreten als Männer.

3.2. Methodik

Als Parameter für die Durchseuchung der Populationen mit dem HSV dienen spezifische Antikörper, die mit der Komplementbindungsreaktion (KBR) bestimmt wurden. Die KBR ist zwar weder das empfindlichste Verfahren zur Feststellung vorhandener Antikörper noch gestattet sie wegen des Auftretens kreuzreagierender Antikörper eine Differenzierung zwischen den HSV-Typen 1 und 2. Sie ist jedoch gegenwärtig die am weitesten verbreitete Methode und erlaubt den Vergleich mit einer epidemiologischen Untersuchung aus Berlin aus dem Jahre 1968 (203), in der auch die KBR benutzt wurde.

Mit der KBR meßbare Antikörper gegen Herpes simplex-Viren treten in den ersten Wochen nach einer Primärinfektion auf und bleiben lange bis zeitlebens bestehen.

Die KBR ist ein zweistufiges Verfahren. Die eigentliche Antigen-Antikörper-Reaktion läuft in der sog. Primärreaktion ab (Erste Stufe). In der

Sekundärreaktion (oder dem Indikator-, Amboceptor- bzw. hämolytischem System) kann anschließend festgestellt werden, ob eine der Primärreaktion zugesetzte definierte Menge Komplement sich an die Virus-Antikörper-Komplexe gebunden hat oder nicht. Wurde das Komplement in der Virus-Antikörper-Bindung bei der Primärreaktion verbraucht, kann eine zweite Antigen-Antikörper-Reaktion in der sekundären Stufe nicht mehr ablaufen. Nicht gebundenes Komplement führt hingegen zur Hämolyse von als Indikator zugesetzten Hammelerythrozyten, die mit einem spezifischen Hämolysin sensibilisiert sind.

Enthält also das zu untersuchende Serum anti-HSV-Antikörper, findet in der ersten Stufe eine Antigen-Antikörper-Reaktion unter Bindung des Komplements statt. Die Lyse der Hammelerythrozyten in der zweiten Stufe wäre somit verhindert (= Hämolysehemmung). Das Ablesen der Reaktionen folgt einer Einteilung in 5 Stufen:

0: Keine oder so geringe Sedimentation der Hammelerythrozyten, daß keine Knopfbildung erreicht wird; stark gefärbter Überstand. Entspricht vollständiger Hämolyse.

1+: Kleiner Erythrozytenknopf und deutlich gefärbter Überstand. Entspricht etwa 75% Hämolyse.

2+: Mittelgroßer Knopf und gefärbter Überstand. Entspricht etwa 50% Hämolyse.

3+: Fast maximal großer Knopf und etwas gefärbter Überstand. Entspricht etwa 25% Hämolyse.

4+: Maximal großer Erythrozytenknopf und wasserklarer Überstand. Keine Hämolyse (vollständige Hämolysehemmung).

Der Antikörper-Titer ist definiert als diejenige höchste Serumverdünnung, die eine 2+ oder stärkere Komplementbindung zeigt.

Im folgenden wird das Prinzip der KBR in Form eines Mikrotiterverfahrens dargestellt. Auf diese Weise wurde die KBR im Institut für Klinische und Experimentelle Virologie an der Freien Universität Berlin mit Seren der Testgruppe durchgeführt:

A) In Vorversuchen werden die geeigneten Mengen an Antigen, Komplement und Amboceptor hergestellt.

B) Eigentliche Komplementbindungsreaktion:

I. Primärreaktion:

Material: 1. Patienten-Serum, 30 Min. bei 56° C hitzeinaktiviert, um vorhandenes Komplement zu zerstören; Verdünnungsreihe in zweifachen Stufen mit jeweils 0,25 µl.

2. HSV-Antigen der Firma Behring 0,25 µl.

3. Meerschweinchen-Komplement der Firma Behring, 2 Einheiten in 0,25 µl.

1 + 2 + 3 wird 18 h bei 2 - 4° C inkubiert.

II. Sekundärreaktion (Indikator- oder hämolytisches System):

Material: 4. Hammelerythrozyten-Suspension 2%ig, 3x gewaschen mit Phosphat-gepufferter Salzlösung, 0,25 µl.

5. Anti-Sheep-Hemolysin Amboceptor der Firma Behring (Anti-Hammelerythrozyten-Serum), 2 Einheiten in 0,25 µl.

1 + 2 + 3 + 4 + 5 wird 1 h bei 37° C inkubiert, danach wird der Antikörper-Titer laut o.g. Definition (S. 39) abgelesen.

III. Bewertung: Der niedrigste Titer von 1:4 gilt noch als negativ, ab der nächsten Titerstufe von 1:10 als positiv (= Antikörper gegen HSV-Antigene vorhanden).

IV. Kontrolle: Da die Antikörper nicht direkt gemessen werden, sondern das bei der Antigen-Antikörper-Reaktion verbrauchte Komplement, wird zum Ausschluß unspezifischer Reaktionen des Komplements eine Kontrolle mit einem virusfreien Bezugssystem durchgeführt.

Die vom Landesmedizinaluntersuchungsamt ausgeführte Herpes simplex-Serologie bei der Kontrollgruppe erfolgte nach der prinzipiell ähnlichen Kolmer-Technik (siehe 23).

3.3. Ergebnisse

3.3.1. Testgruppe

Die Primärdaten über die Testgruppe mit HSV-Antikörper-Titern in den Komplementbindungsreaktionen (KBR) und globalen Angaben zur Anamnese herpetischer Erscheinungen und immunsuppressiven Behandlung sind in der Tabelle 7 enthalten. Die Informationen zur Herpes-Anamnese beruhen auf dem subjektiven Erinnerungsvermögen der Probanden und können falschpositive und falschnegative Ergebnisse nicht ausschließen. Zur Verdeutlichung dessen, wonach gefragt ist, wurden jedem Patienten zwei Abbildungen mit typischen herpetischen Läsionen gezeigt (aus 241, S. 164, Abb. 200 und 201).

Tab. 7: Primärdaten der Testgruppe

Patient-Nr.	Alter/Jahre	Geschlecht	Grunderkrankung	Herpes-Anamnese		KBR		Therapie mit		
				oral	genital	1	2	Kortikoiden	Zytostatika	Bestrahlung
1	80	♂	M. Hodgkin	-	-	1:20	1:40	-	x	-
2	77	♀	Immunozytom	-	-	1:20	1:20	-	x	-
3	76	♂	Plasmozytom	-	-	1:20	1:20	x	x	-
4	64	♀	M. Brill-Symmers	-	-	1:10	1: 4	-	x	-
5	78	♂	M. Brill-Symmers	-	-	1:20	1:20	x	x	x
6	72	♀	NHL* hoher Malignität	-	-	1:10	1:20	x	x	-
7	61	♂	Plasmozytom	-	-	1: 4	1: 4	-	x	-
8	63	♂	CLL*	-	-	1:10	Ø*	-	-	-
9	73	♀	CLL	x	-	1: 4	1: 4	x	x	-
10	51	♀	Megakaryoz. Myelose	-	-	1: 4	1:10	-	x	-
11	71	♀	Plasmozytom	x	x	1: 4	Ø	-	x	-
12	31	♂	M. Hodgkin	x	x	1:20	1:20	x	x	x

Fortsetzung der Tab. auf d. nächsten Seite

Fortsetzung der Tab. 7:

Patient-Nr.	Alter/Jahre	Geschlecht	Grunderkrankung	Herpes-Anamnese		KBR		Therapie mit		
				oral	genital	1	2	Kortikoiden	Zytostatika	Bestrahlung
13	58	♂	Polyzythämia vera	-	-	1: 4	1: 4	-	x	-
14	47	♀	Polyzythämia vera	x	-	1:40	1:20	-	x	-
15	62	♀	AML*	-	-	1:10	1: 4	-	x	-
16	72	♂	CLL	x	-	1: 4	1:10	-	x	-
17	56	♂	M. Hodgkin	-	-	1:20	1:40	x	x	x
18	62	♂	Immunozytom	-	-	1:20	1:20	x	x	-
19	61	♂	M. Hodgkin	-	-	1:40	1:40	x	x	x
20	46	♀	M. Brill-Symmers	-	-	1:20	1:20	x	x	-
21	80	♂	M. Hodgkin	-	-	1:20	1:10	x	x	x
22	60	♀	Plasmozytom	-	-	1:10	1:10	-	-	-
23	70	♀	CLL	-	-	1:20	1:20	-	-	-
24	59	♀	CML*	x	-	1:40	1:40	-	x	-
25	46	♂	M. Hodgkin	-	-	1: 4	1: 4	Ø	Ø	Ø
26	64	♂	Plasmozytom	x	x	1:10	1:10	-	x	-
27	76	♂	M. Brill-Symmers	-	-	1: 4	1:10	-	x	-
28	78	♀	Immunozytom	-	-	1:10	1:20	-	x	-
29	64	♀	Zentrozytom (NHL n. M.*)	-	-	1:20	1:40	-	x	-
30	77	♂	CLL	-	-	1: 4	1:10	-	x	-
31	70	♀	CLL	-	-	1:20	1:40	-	x	-
32	69	♂	Plasmozytom	x	-	1:40	1:40	-	-	-
33	80	♂	CMML*	-	-	1:20	1:40	-	x	-
34	71	♀	NHL* hoher Malignität	-	-	1:20	1:10	x	x	-
35	62	♂	CLL	-	-	1: 4	1:10	x	x	-
36	71	♂	CML	-	-	1:40	1:40	-	x	-
37	77	♀	CLL	-	-	1: 4	1: 4	-	x	-

Fortsetzung der Tab. auf d. nächsten Seite

Fortsetzung der Tab. 7:

Patient-Nr.	Alter/Jahre	Geschlecht	Grunderkrankung	Herpes-Anamnese		KBR		Therapie mit		
				oral	genital	1	2	Kortikoiden	Zytostatika	Bestrahlung
38	42	♂	CLL	-	-	1:40	1:40	-	x	-
39	75	♂	CLL	-	-	1:20	1:10	-	x	-
40	48	♂	NHL hoher Malignität	-	-	1:20	Ø	-	x	x
41	41	♂	CML	-	-	1:40	1:40	-	x	-
42	73	♂	CLL	-	-	1:80	1:40	-	x	-
43	57	♂	CML	x	-	1:10	1:10	x	x	-
44	65	♀	CLL	-	-	1:10	1:20	-	-	-
45	77	♀	AMML*/Subakute MML*	-	-	1:20	1:20	-	-	-
46	67	♂	Plasmozytom	-	-	1:40	Ø	x	x	-
47	76	♀	CLL	-	-	1:20	1:20	-	-	-
48	80	♂	M. Brill-Symmers	-	-	1:40	1:40	-	x	-
49	72	♂	Immunozytom	-	?*[2]	1:10	1: 4	-	x	-
50	43	♂	Zentroblastom (NHL h. M.)	x	x	1:40	1:40	x	x	-
51	77	♀	CLL	x	-	1: 4	1: 4	-	x	-
52	52	♂	M. Hodgkin	-	-	1:40	1:20	-	-	-
53	75	♀	Plasmozytom	x	-	1:40	1:40	x	x	-
54	74	♀	CLL	-	-	1:80	1:80	-	x	-
55	42	♀	M. Brill-Symmers	x	-	1:20	1:10	-	x	-
56	73	♀	Plasmozytom	-	-	1:40	1:40	x	x	-
57	61	♂	Polyzythämia vera	x	-	1:10	1:10	-	x	-
58	81	♀	Plasmozytom	x	-	1:20	1:20	x	x	-
59	65	♀	Polyzythämia vera	-	-	1:40	Ø	-	x	-
60	75	♀	Polyzythämia vera	x	-	1:20	1:20	-	x	-
61	82	♂	CML	-	-	1:80	1:40	-	x	-
62	70	♂	M. Hodgkin	x	-	1:20	1:40	-	x	-
63	72	♂	Immunozytom	*[3]	*[3]	1:20	1:10	-	x	-
64	51	♂	Immunozytom	-	-	1:10	1:10	-	x	-

Fortsetzung der Tab. auf d. nächsten Seite

Fortsetzung der Tab. 7:

Patient-Nr.	Alter/Jahre	Geschlecht	Grunderkrankung	Herpes-Anamnese		KBR		Therapie mit		
				oral	gennital	1	2	Kortikoiden	Zytostatika	Bestrahlung
65	58	♀	Metast. Sigma-Ca.*	x	x	1: 4	1: 4	-	x	x
66	60	♀	Adeno-Ca. Adnexe bds.	-	-	1: 4	1:40	-	x	-
67	79	♂	Metast. Prostata-Ca.	-	-	1:20	1:40	-	x	-
68	50	♀	Metast. Mamma-Ca.	x	-	1:40	Ø	-	x	x
69	60	♂	Metast. Rektum-Ca.	-	-	1: 4	1:20	-	x	-
70	62	♀	Metast. Kolon-Ca.	-	-	1:10	1:10	-	x	-
71	69	♀	Metast. Mamma-Ca.	-	-	1: 4	1: 4	-	x	x
72	67	♀	Metast. Mamma-Ca.	-	-	1:20	1:20	x	x	-
73	68	♀	Metast. Mamma-Ca.	?*²	-	1:40	Ø	-	x	x
74	51	♂	Prostata-Ca.	-	-	1:40	1:40	-	x	-
75	63	♂	Metast. Prostata-Ca.	-	-	1:10	1:10	-	x	-
76	42	♂	Metast. Bronchial-Ca.	x	-	1:20	Ø	-	x	-
77	31	♂	Histiocytosis X	-	-	1:10	1:10	x	x	x
78	48	♂	Mal. fibr. Histiozytom*	-	x	1:40	Ø	-	x	-
79	47	♂	Sarkomatöser Prozeß	-	-	1: 4	1: 4	-	x	-
80	80	♀	Malignes Hibernom	-	x	1:80	Ø	-	x	-

Abkürzungen:

*AML: Akute myeloische Leukämie

AMML: Akute myelo-monozytäre Leukämie

CML: Chronische myeloische Leukämie

CMML: Chronische myelo-monozytäre Leukämie

CLL: Chronische lymphatische Leukämie

NHL: Non-Hodgkin-Lymphom

NHL n./h. M.: Non-Hodgkin-Lymphom niedriger/hoher Malignität

Metast. Sigma-Ca.: Metastasierendes Sigma-Karzinom

Mal. fibr. Histiozytom: Malignes fibrosierendes Histiozytom

MML: Myelo-monozytäre Leukämie

*²: Dieser problematische Fall wird im folgenden als positiv geführt.

Fortsetzung der Tab. auf d. nächsten Seite

Fortsetzung der Tab. 7:

*3: Von diesem Patienten konnte keine Anamnese erhoben werden.
x: Positive Herpes-Anamnese bzw. Behandlung mit Kortikoiden etc. erfolgt.
-: Negative Herpes-Anamnese bzw. keine Behandlung mit Kortikoiden etc. erfolgt.
Ø: Nicht erhoben. Eine Patientin war inzwischen verstorben.

In den Tabellen 8 bis 15 sind die Primärdaten zusammengefaßt nach altersabhangigem Auftreten von HSV-Antikörpern, nach Geschlecht, Titerbewegungen zwischen den beiden Komplementbindungsreaktionen, nach herpetischer Anamnese, Krankheitsgruppen und Therapieformen. Desweiteren sind die Tabellen mit Ausnahmen der Tabellen 10, 13 und 15 nach der Titerhöhe geordnet. Bei abweichenden Titern in den beiden Untersuchungen wurde der höhere Titer gezählt, für den Vergleich mit der Kontrollgruppe nur das Ergebnis der ersten KBR ausgewertet.

Tab. 8: Verteilung der anti-HSV-Antikörper nach Alter und Titerhöhe (Testgruppe; KBR 1 und 2; in Klammern ist das Ergebnis nur der ersten KBR aufgeführt)

Alter Jahre	Titer negativ 1:4	Titer positiv ≥ 1:10	davon Titer 1:10	1:20	1:40	1:80	Summe
30-39	-	2 (2)	1 (1)	1 (1)	-	-	2 (2)
40-49	2 (2)	9 (9)	-	4 (4)	5 (5)	-	11 (11)
50-59	2 (3)	8 (7)	3 (2)	-	5 (5)	-	10 (10)
60-69	2 (5)	20 (17)	9 (8)	4 (3)	7 (6)	-	22 (22)
70-79	4 (7)	24 (21)	4 (1)	12 (12)	6 (6)	2 (2)	28 (28)
80-89	-	7 (7)	-	2 (2)	3 (3)	2 (2)	7 (7)
Summe	10 (17)	70 (63)	17 (12)	23 (22)	26 (25)	4 (4)	80 (80)

Von 80 Patienten weisen 70 zumindest in einer der beiden KBRen einen positiven Antikörper-Titer von 1:10 oder höher auf. Die Titer 1:40 und 1:20 sind am häufigsten vertreten (siehe Tab. 8). Für den Vergleich mit der Kontrollgruppe kann nur das Ergebnis der ersten KBR gewertet werden,

da bei der Kontrollgruppe auch nur ein KBR-Titer vorliegt. Nach Abnahme der ersten KBR hatten bei der Testgruppe 63 Personen einen Titer von 1:10 oder höher, 17 Personen waren mit einem Titer von 1:4 seronegativ.

Tab. 9: Verteilung der anti-HSV-Antikörper nach Geschlecht und Titerhöhe (Testgruppe; KBR 1 und 2; in Klammern steht das Ergebnis nur der ersten KBR)

Geschl.	Titer negativ 1:4	Titer positiv ≧ 1:10	davon Titer 1:10	1:20	1:40	1:80	Summe
Weibl.	6 (8)	30 (28)	5	13	10	2	36 (36)
Männl.	4 (9)	40 (35)	12	10	16	2	44 (44)
Summe	10 (17)	70 (63)	17	23	26	4	80 (80)

Männliche Patienten sind mit 44 gegenüber 36 weiblichen Patienten häufiger vertreten. Der Anteil Antikörper-positiver Seren ist bei den Männern etwas höher als bei den Frauen (siehe Tab. 9).

Die Titer in den beiden Komplementbindungsreaktionen waren meistens konstant (siehe Tab. 10). Eine Veränderung um eine Stufe kann technisch bedingt sein und ist ohne Bedeutung, wenn es sich um eindeutig positive Be-

Tab. 10: Titer-Veränderungen zwischen KBR 1 und 2 (Testgruppe)

Antikörper-Titer konstant bei KBR 1 und 2:	41 Patienten
Titer-Veränderung um 1 Stufe:	27 "
" " " 2 Stufen:	1 Patient
" " " 3 " :	1 "
Nur 1 KBR-Titer vorhanden:	10 Patienten
Summe:	80 Patienten

funde handelt. Variationen um zwei oder drei Stufen sind von fraglicher Relevanz, da eine serologisch definierte Primärinfektion einen Titer-Anstieg um mindestens vier Stufen erfordert. Auffällig waren jene 10 Titer, die von einem negativen zu einem positiven Titer oder umgekehrt wechselten. Eine Serokonversion gilt ebenfalls als Zeichen einer Primärinfektion.

Von diesen 10 Titern variierten 8 zwischen den Titern 1:4 und 1:10, was eben technisch bedingt sein kann, hier aber Folgen hat bei der Berechnung des Durchseuchungsgrades.

Bei zwei Patienten veränderte sich der Antikörper-Titer von 1:4 auf 1:20 (Patient-Nr. 69) bzw. sogar von 1:4 auf 1:40 (Patientin-Nr. 66). Bei diesem zuletzt genannten Fall kommt damit die maximale Titerbewegung innerhalb der Testgruppe vor. Beide Patienten hatten eine negative Anamnese und boten keinen Anhalt für eine frische Infektion.

Bei zwei anderen Fällen (Patientinnen-Nr. 9 und 15), bei denen in der vorliegenden Untersuchung Titer einmal von 1:10 und 1:4 bzw. zweimal von 1:4 gemessen wurden, waren in der Krankenakte frühere höhere Titer bis 1:80 dokumentiert. Die Anamnese war in einem Fall negativ, im anderen positiv (detaillierte Fallbesprechungen folgen im Abschnitt 3.3.2.).

Tab. 11: Verteilung nach herpetischer Anamnese und Titerhöhe (Testgruppe; KBR 1 und 2)

Anamnese pos./neg.	Titer neg. 1:4	Titer pos. ≧1:10	davon Titer 1:10	1:20	1:40	1:80	Summe
Anamnese positiv							
1. Frauen							
- Herpes labialis	2	8	-	3	5	-	10
- Herpes genitalis	-	1	-	-	-	1	1
- Herpes lab. + gen.	2	-	-	-	-	-	2
Insgesamt	4	9	-	3	5	1	13
2. Männer							
- Herpes labialis	-	6	3	1	2	-	6
- Herpes genitalis	-	2	1	-	1	-	2
- Herpes lab. + gen.	-	3	1	1	1	-	3
Insgesamt	-	11	5	2	4	-	11
Anamnese negativ							
1. Frauen	2	21	5	10	5	1	23
2. Männer	4	29	7	8	12	2	33
Summe	10	70	17	23	26	4	80

Hinsichtlich eines Herpes labialis gaben 16 Patienten eine positive Anamnese an, 3 hinsichtlich eines Herpes genitalis und 5 Personen hatten herpetische Erscheinungen an beiden Lokalisationen (siehe Tab. 11). Frauen litten mit 13/36 häufiger an einer klinischen Symptomatik als Männer mit 11/44.
Floride herpetiforme Läsionen zeigten zwei Patienten (Nr. 26 und 43), bei 2 Patientinnen waren die Erscheinungen gerade abgeklungen bzw. noch eine lokale Rötung sichtbar (Nr. 9 und 60), ein Patient wies untypisch lokalisierte Läsionen bei positiver Anamnese auf (Nr. 57). Bei vier Patientinnen konnte trotz positiver Anamnese nur ein Titer von 1:4 in der Komplementbindungsreaktion festgestellt werden (Patientinnen-Nr. 9, 11, 51, 65). Drei Patienten hatten einen hohen Titer von 1:80 bei negativer Anamnese (Nr. 42, 54, 61).

Unter den zugrundeliegenden Erkrankungen waren Non-Hodgkin-Lymphome niedriger Malignität am stärksten vertreten, gefolgt von Leukämien (incl. Polyzythämia vera), metastasierenden Karzinomen, Plasmozytomen

Tab. 12: Verteilung der anti-HSV-Antikörper nach Krankheitsgruppen und Titerhöhe (Testgruppe; KBR 1 und 2)

Krankheitsgruppe	Titer neg. 1:4	Titer pos. ≥1:10	davon Titer 1:10	1:20	1:40	1:80	Summe
Non-Hodgkin-Lymphome (CLL, Immunozytome, M. Brill-Symmers u.a.)	3	29	8	14	5	2	32
Leukämien und Polyzythämia vera	1	13	4	2	6	1	14
Metast. Karzinome	2	10	2	3	5	-	12
Plasmozytome	2	8	2	2	4	-	10
M. Hodgkin	1	7	-	2	5	-	8
Sonstige	1	3	1	-	1	1	4
Summe	10	70	17	23	26	4	80

und Erkrankungen an M. Hodgkin. Positive Seren und positive Anamnesen waren in allen Krankheitsgruppen vertreten (siehe Tabellen 12 und 13).

Tab. 13: Verteilung nach herpetischer Anamnese in den Krankheitsgruppen (Testgruppe; KBR 1 und 2)

Krankheitsgruppe	Anamnese negativ	Anamnese positiv	Summe
Non-Hodgkin-Lymphome (CLL, Immunozytome, M. Brill-Symmers u.a.)	26	6	32
Leukämien und Polyzythämia vera	9	5	14
Metastasierende Karzinome	8	4	12
Plasmozytome	5	5	10
M. Hodgkin	6	2	8
Sonstige	2	2	4
Summe	56	24	80

In der Tab. 14 wird die Anzahl von Patienten mit immunsuppressiver Therapie durch Chemotherapeutika, mit zusätzlicher Bestrahlung und die Anzahl derjenigen ohne derartige Therapieformen gegenübergestellt.

Tab. 14: Verteilung der anti-HSV-Antikörper nach Therapieform und Titerhöhe (Testgruppe; KBR 1 und 2)

Therapieform	Titer neg. 1:4	Titer pos. ≥1:10	davon Titer 1:10	1:20	1:40	1:80	Summe
Immunsuppressive Therapie durch Kortikoide u. Zytostatika	7	53	14	15	20	4	60
zusätzlich Bestrahlung	2	9	1	4	4	-	11
ohne solche Behandlung	1	8	2	4	2	-	9
Summe	10	70	17	23	26	4	80

Das Vorhandensein von Antikörpern unterscheidet sich kaum in den drei Gruppen. Die Patienten, die eine immunsuppressive Therapie mittels Chemotherapeutika bzw. zusätzlich Bestrahlungen erhalten haben, gaben jedoch häufiger eine positive Herpes-Anamnese an als die Patienten, die sich bisher noch keiner solchen Therapie unterziehen mußten. Allerdings war eine positive Anamnese in der Gruppe ohne Behandlung nur in einem

Fall zu erheben (siehe Tab. 15).

Tab. 15: Dauer des Bestehens herpetischer Erscheinungen bei Patienten mit/ohne Therapie (Testgruppe)

Therapieform	Gesamt-Anzahl	Positive Anamnese	davon: Herpetische Läsionen seit längerer Zeit	nicht erinnerlich	Herpetische Läsionen seit Therapie
Immunsuppressive Therapie durch Kortikoide und Zytostatike	60	19	13	3	3
zusätzlich Bestrahlung	11	4	2	-	2
ohne solche Behandlung	9	1	1	-	-
Summe	80	24	16	3	5

Die meisten der Patienten mit einer der genannten Therapieformen berichteten von herpetischen Erscheinungen bereits aus der Kindheit oder längerer zurückliegender Zeit, drei konnten sich an die Dauer des Bestehens nicht erinnern. Bei fünf Patienten bestand offenbar ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten der herpetischen Erscheinungen und dem Beginn der Therapie (Patienten-Nr. 9, 43, 53, 65, 73) (siehe Tab. 15).

3.3.2. Falldarstellungen aus der Testgruppe

Bei den folgenden Falldarstellungen sollen diejenigen Patienten hervorgehoben werden, die entweder ein auffälliges klinisches Bild oder eine besondere Konstellation bezüglich Anamnese und Antikörper-Titer boten.

Zwei Patientinnen wiesen bei der vorliegenden Untersuchung Titer von 1:10 und 1:4 bzw. zweimal 1:4 auf, während zu früheren Zeiten Werte bis 1:80 gemessen wurden:

Falldarstellung Nr. 9: Bei einer 73jährigen Patientin war seit 1973 eine chronische lymphatische Leukämie (CLL) des B-Zell-Typs mit schwerem Antikörpermangelsyndrom bekannt. Diese Patientin wurde in der Zeit von 1973 bis 1976 mit Leukeran® behandelt, anschließend mit Ixoten® oder Leukeran® und Decortin® bzw. Decortin H®. Seit 1977 erhielt sie regelmäßig gewaschene Erythrozytensedimente.

Nach Angaben der Patientin bestehen herpetische Hautveränderungen seit 10 Jahren - also etwa seit Bekanntwerden der CLL. Anfangs waren die Läsionen in der Mundhöhle aufgetreten, sonst an Ober- und Unterlippe, gelegentlich bis zum rechten Auge hinaufreichend. Einmal ist nach einer Herpes simplex-Infektion der Tränengang sekundär infiziert gewesen. Die Erscheinungen rezidivieren etwa alle 6 Wochen und hatten im Laufe der Jahre an Schwere abgenommen, zum Zeitpunkt der Untersuchung ist das letzte Rezidiv gerade abgeklungen.

Verlauf der Antikörper-Titer in der Komplementbindungsreaktion:

10. 9.76: 1:10	4. 4.79: 1: 4	7. 1.80: 1:10
21.12.77: 1:80	9. 4.79: 1: 4	11. 1.80: 1:80
28. 2.78: 1:10	2. 1.80: 1:10	5. 2.80: 1: 4

Während eines stationären Aufenthalts in der Zeit vom 27.12.79 bis zum 7.2.80 wurde die Patienten mit 140 mg Leukeran® und 400 mg Decortin H® behandelt.

KBR-Titer der vorliegenden Untersuchung: 8.11.82: 1:4
29.11.82: 1:4

Falldarstellung Nr. 15: Bei dieser 62jährigen Patientin mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML) zeigte ein Knochenmarkpunktat vom 27.4.82 60% Blasten. Sie wurde in der Zeit vom 27.4.82 bis zum 28.6.82 mit Daunoblastin®, Alexan® und Thioguanin®, Erythrozytensedimenten und Thrombozytenkonzentraten behandelt. Ein Knochenmarkpunktat vom 8.6.82 ergab das Bild einer Vollremission. Als Erhaltungstherapie bekam die Patientin in der Zeit vom 6.7.82 bis zum 15.11.82 Daunoblastin®, Alexan® und Endoxan® sowie weitere Erythrozytenkonzentrate.

Laborwerte vom 8.6.82: Gamma-Globulin-Anteil 9,2%, IgG: 540 mg/dl,
IgA: 520 mg/dl, IgM: 75 mg/dl.

Die Herpes-Anamnese bis zum Zeitpunkt der vorliegenden Untersuchung war negativ.

Verlauf der Antikörper-Titer in der KBR:

28.4.82: 1:80	15.11.82: 1:10
19.5.82: 1:40	11. 1.83: 1: 4

Demnach war der Titer vor Beginn der zytostatischen Behandlung hoch (1:80) und fiel dann im Laufe der Therapie ab.

Folgende Patientinnen hatten eine positive Herpes-Anamnese bei negativem Antikörper-Titer (1:4):

Falldarstellung Nr. 9: siehe S. 51

Falldarstellung Nr. 11: Die 71jährige Patientin war an einem Plasmozytom mit ossärem Befall von Schädelkalotte, Rippen und Wirbelkörpern erkrankt. Die seit 1977 andauernde Therapie umfaßte die Anwendung von Endoxan®, Alkeran® und Ixoten®. Die KBR betrug am 14.1. und 25.2.82 jeweils 1:4, vorher wurde bei der Patientin letztmalig am 31.8.81 Ixoten® appliziert. Vor der aktuell abgenommenen KBR vom 8.11.82, die ebenfalls einen Titer von 1:4 aufwies, erhielt die Patientin letztmalig am 28.10.82 Ixoten®. Einige Zeit später verstarb sie.
Laborwerte vom 3.9.82: Gamma-Globulin-Anteil 58,9%, IgG erhöht, IgA unter Meßbereich, IgM: 45 mg/dl.
Die Herpes-Anamnese war positiv. Die Patientin berichtete, daß etwa alle vier Wochen für die Dauer von acht Tagen Herpes-Läsionen im Genitalbereich aufgetreten waren. Rezidive bestanden auch im Lippen-Nase-Bereich. Häufig hatten sich diese Rezidive nach emotioneller Erregung entwickelt.

Falldarstellung Nr. 51: Diese 77jährige Patientin mit einer chronischen lymphatischen Leukämie und Antikörpermangelsyndrom wurde seit 1972 mit Ixoten® behandelt.
Laborwerte vom 2.2.83: IgG: 625 mg/dl, IgA: 40 mg/dl, IgM: 45 mg/dl.
Seit Mitte der 60er Jahre bestanden bläschenartige Hauterscheinungen an Ober- und Unterlippe.
KBR vom 7.4.83 und 6.5.83: jeweils 1:4.

Falldarstellung Nr. 65: Die Patientin im Alter von 58 Jahren mit einem metastasierendem Sigma-Karzinom hatte sich einer Bisegmentresektion des rechten Leberlappens wegen einer solitären Lebermetastase und einer postoperativen Tele-Kobalt-Bestrahlung unterziehen müssen. Seit dem 16.3.82 wurde eine Therapie mit Fluoro-Uracil® durchgeführt.
Ab Juni 1982 beobachtete die Patientin jeweils 2 Tage nach Erhalt der "Spritzen" gruppierte Bläschen an der inneren Oberlippe, die innerhalb von drei Wochen abheilten. Im September 1982 hatte sie einmal am Oberschenkel Beschwerden mit Juckreiz und Bläschenbildung, die nach vier Wochen nachgelassen hatten.
KBR vom 8.11.82 und 6.12.82: jeweils 1:4.

Bei den folgenden Patienten konnten floride herpetiforme Läsionen festgestellt werden bzw. waren gerade abgeklungen oder zeigten eine untypische Lokalisation:

Falldarstellung Nr. 26: Dieser 64jährige Patient mit Plasmozytom bei Pancytopenie und sekundärem Antikörpermangelsyndrom erhielt von 1979 bis zum Untersuchungszeitpunkt im Januar 1983 Ixoten®, Endoxan® und Alkeran®.
Laborwerte: IgG war stark erhöht, IgA und IgM unterhalb des Normbereichs.
Schon im Kindesalter bestanden häufig Hauterscheinungen im Bereich von Lippen und Nase. In der Krankenakte ist seit 1975 ein hartnäckiger und ausgeprägter Herpes genitalis dokumentiert.
Der aktuelle Untersuchungsbefund zeigt pustulös-nässende Hautveränderungen im Sulcus coronarius, die mit Juckreiz verbunden sind. Das Präputium kann nicht von der Glans penis gelöst werden. Eine ähnliche Symptomatik bestand nach Auskunft des Patienten letztmalig vor einem halben Jahr. Der Patient berichtete weiter, daß dieser Herpes genitalis bislang in Abständen von drei Monaten auftrat und jeweils etwa die gleiche Zeit bis zur Abheilung benötigte.
Ein erfolgloser Therapieversuch mit Lupidon®-Vaccinen wurde vor einem halben Jahr abgebrochen. Zum Untersuchungszeitpunkt war dem Patienten eine Zirkumzision vorgeschlagen worden.

Forts. Falldarstellung Nr. 26:
KBR vom 12.1.83 und 21.2.83: jeweils 1:10.

Falldarstellung Nr. 43: Dieser Fall wird durch einen 57jährigen Patienten repräsentiert, der an einer chronischen myeloischen Leukämie (CML) mit starker Depression der normalen Hämopoese und einem Antikörpermangelsyndrom leidet. Seit 1978 erhielt er Verordnungen von Leukeran®, seit 1981 von Ixoten® und seit 1982 zusätzlich von Decortin®.
Laborwerte vom 28.2.83: IgG: 420 mg/dl, IgA: 55 mg/dl, IgM: 222 mg/dl.

Das erstmalige Auftreten herpetiformer Erscheinungen liegt lange zurück, seit Diagnosestellung der CML im Jahre 1978 häuft sich das Auftreten. Die Läsionen bestehen jeweils in ein bis zwei Bläschen ober- und unterhalb der Lippen für die Dauer von 4 bis 5 Tagen. In der letzten Nacht waren gerade erneut Bläschen aufgetreten.
KBR vom 23.3.83 und 6.4.83: jeweils 1:10.

Falldarstellung Nr. 9: siehe S. 51

Falldarstellung Nr. 60: Der an einer Polyzythämia vera erkrankten Patientin im Alter von 75 Jahren wurden bis zum Zeitpunkt der ersten KBR-Abnahme 10 Zyklen mit Myelobromal® verabreicht.
Während der Jugendzeit sind ihren Angaben zufolge in Gruppen angeordnete Bläschen an der Unterlippe alle vier Wochen aufgetreten, in den letzten Jahrzehnten etwa zweimal pro Jahr mit Abheilung in jeweils 4 bis 7 Tagen. Einmal war die Symptomatik nach Insolation am Meer sehr ausgeprägt gewesen. Vor der gegenwärtigen Untersuchung traten die Erscheinungen letztmalig vor zwei Wochen an Unterlippe und zwischen oberer Lippe und Nase auf. Ein geröteter Bezirk ist noch sichtbar.
KBR vom 14.4.83 und 13.5.83: jeweils 1:20.

Falldarstellung Nr. 57: Dieser 61jährige Patient mit Polyzythämia vera wurde von 1980 bis Anfang 1982 mit Myelobromal® behandelt, anschließend mit Myleran® und während eines stationären Aufenthalts zusätzlich mit Endoxan®.
Bläschenförmige Eruptionen waren an der Oberlippe in den vergangenen

Forts. Falldarstellung Nr. 57:
Jahren bis zweimal pro Jahr aufgetreten, letztmalig vor etwa 9 Monaten. Die Abheilung erfolgt nach Angaben des Patienten in 7 bis 8 Tagen.
Bei der Untersuchung sind am unteren Lidrand des linken Auges zwei stecknadelkopfgroße juckende und schmerzhafte Erosionen zu finden, die schon wiederholt aufgetreten waren.
KBR vom 13.4.83 und 16.5.83: jeweils 1:10.

Neben den schon dargestellten Fällen Nr. 9, 43 und 65 lassen noch die im folgenden beschriebenen Patienten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten herpetischer Läsionen und der Therapie der Grundkrankheit möglich erscheinen:

Falldarstellung Nr. 53: Bei dieser Patientin im Alter von 75 Jahren mit einem Plasmozytom bei multilokulärem Skelettbefall erfolgte eine immunsuppressive Therapie in der Zeit vom Dezember 1980 bis zum Februar 1983 mit Decortin® und Alkeran® in 15 Zyklen.
Die Patientin berichtete über dreimaliges Auftreten von Hauterscheinungen im Oberlippenbereich seit Dezember 1982.
KBR vom 7.4.83 und 16.5.83: jeweils 1:40.

Falldarstellung Nr. 73: Dieser Fall wird durch eine 68jährige Patientin mit metastasierendem Mamma-Karzinom dargestellt, die 1976 eine postoperative Nachbestrahlung und in der Zeit vom Januar bis März 1983 eine zytostatische Kombinationsbehandlung nach dem FAC-Schema mit Adriblastin®,Fluoro-Uracil® und Endoxan® erhielt.
Die Patientin gab an, nach den "Spritzen" regelmäßig Entzündungen im Mundwinkelbereich zu beobachten.
KBR vom 30.3.83: 1:40.

Beim Patienten Nr. 12 bestand ein rezidivierender Herpes genitalis seit vier Jahren vor Diagnosestellung der Grunderkrankung. Während einer Bestrahlung entwickelte sich ein Rezidiv. Eine Verminderung der Rezidiv-

frequenz könnte im Zusammenhang mit einer Lupidon-G®-Behandlung stehen.

Falldarstellung Nr. 12: Der Patient im Alter von 31 Jahren mußte sich wegen seiner Erkrankung an einem M. Hodgkin im Mai/Juni 1982 einer Bestrahlung mit Co^{60} und seit August 1982 einer chemotherapeutischen Kombinationstherapie mit Vincristin®, Endoxan®, Natulan® und Decortin® unterziehen.
Nach seinen Angaben war erstmals im Alter von 26 Jahren ein Herpes genitalis aufgetreten, der zunächst alle zwei Monate mit Juckreiz und Bläschenbildung rezidivierte. Auch im Lippen-Nase-Bereich bestanden einmal derartige Erscheinungen. Die Anzahl der Rezidive hatte sich in den letzten Jahren auf drei pro Jahr verringert. Bis 1978 erhielt der Patient 12mal Lupidon-G®-Vaccinen. In der Krankenakte ist das Aufflackern eines Herpes genitalis während der Bestrahlung festgehalten.
KBR vom 8.11.82 und 6.12.82: jeweils 1:20.
Bei einem späteren stationären Aufenthalt wegen einer bakteriellen Meningitis betrugen die Herpes simplex-Titer 1:20 am 23.7.84 und 1:40 am 3.8.84.

Weiterhin sind die o.g. Patienten Nr. 66 und 69 mit Titer-Veränderungen von 1:4 auf 1:40 bzw. von 1:4 auf 1:20 bei negativer Anamnese und ohne akute Symptomatik hervorzuheben sowie die Patienten Nr. 42, 54 und 61 mit dem verhältnismäßig hohen Titer von 1:80 bei ebenfalls negativer Anamnese.

3.3.3. Kontrollgruppe

Die Antikörper-Titer in einer einmalig durchgeführten KBR bei der Kontrollgruppe* zeigen folgende Verteilung nach Alter und Geschlecht (siehe

---

*Als Kontrollgruppe gelten die Personen mit einem Alter von mindestens 50 Jahren, siehe unter Abschnitt 3.1., S. 37. Die 0 - 49jährigen sind in Tab. 16 zusätzlich berücksichtigt, um Hinweise über die Durchseuchung der Berliner Bevölkerung niedrigeren Alters zu gewinnen.

Tabellen 16 und 17):

Tab. 16: Verteilung der anti-HSV-Antikörper nach Alter und Titerhöhe (Kontrollgruppe zuzüglich 0 - 49jähriger Probanden; eine KBR)

Alter Jahre	Titer negativ	Titer positiv ≧ 1:10	davon Titer 1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	Summe
<1	9	1	-	1	-	-	-	10
1- 4	9	4	2	1	-	-	1	13
5- 9	5	7	1	4	1	1	-	12
10-19	17	10	3	7	-	-	-	27
20-29	26	16	3	6	4	2	1	42
30-39	10	17	3	8	5	1	-	27
40-49	23	20	3	8	6	3	-	43
∑ 0-49	99	75	15	35	16	7	2	174
50-59	16	27	6	11	5	4	1	43
60-69	17	12	6	3	3	-	-	29
70-79	22	8	4	3	1	-	-	30
80-89	5	3	1	1	1	-	-	8
∑50-89	60	50	17	18	10	4	1	110
Summe	159	125	32	53	26	11	3	284

Von 284 untersuchten Seren weisen 125 einen Antikörper-Titer von 1:10 oder höher auf. Die Titerhöhe 1:20 ist unter den Seropositiven am stärksten vertreten (siehe Tab. 16).

Weibliche Personen überwiegen in der Gruppe der 50 - 89jährigen, bei den jüngeren ist die Geschlechtsverteilung ausgeglichen (siehe Tab. 17). Der Anteil positiver Seren ist bei den männlichen Personen deutlich höher als bei den weiblichen, sowohl was die Gruppe der 0 - 49jährigen anbelangt als auch die der 50 - 89jährigen Probanden.

Der Durchseuchungsgrad der älteren Gruppe (= Kontrollgruppe) weicht mit 50/110 (= 45%) positiven Seren kaum von dem aller Altersgruppen zusammen mit 125/284 (= 44%) ab.

Tab. 17: Verteilung der anti-HSV-Antikörper nach Geschlecht und Altersgruppen (Kontrollgruppe zuzüglich der 0 - 49jährigen; 1 KBR)

Geschlecht	Alter in Jahren												Summe
	0-49		50-89		50-59		60-69		70-79		80-89		
	neg.*	pos.*	neg.	pos.	neg.	pos.	neg.	pos.	neg.	pos.	neg.	pos.	
Weiblich	53	32	39	23	10	10	12	8	12	4	5	1	147
Männlich	46	43	21	27	6	17	5	4	10	4	-	2	137
Summe	99	75	60	50	16	27	17	12	22	8	5	3	284

* pos.: KBR-Titer ≥1:10 neg.: Keine Titerangabe

3.4. Statistische Auswertung

Das Alter der Testgruppen-Mitglieder variiert zwischen 31 und 82 Jahren, das Durchschnittsalter der weiblichen Personen beträgt 67 Jahre, das der männlichen 62 Jahre. Fast zwei Drittel der Personen sind zwischen 60 und 79 Jahren alt.
Bei der Kontrollgruppe streut das Alter zwischen 50 und 89 Jahren, das Durchschnittsalter beträgt hier bei den weiblichen Personen 66 Jahre und bei den männlichen 63 Jahre. Die 60 - 79jährigen sind in dieser Gruppe zu etwas mehr als der Hälfte vertreten.
Bei der Testgruppe kommen männliche Personen etwas häufiger vor, bei der Kontrollgruppe überwiegen weibliche Probanden (siehe Tab. 6). In der Literatur wird von der bevorzugten Durchseuchung eines Geschlechts nicht berichtet.

Die folgenden statistischen Ergebnisse beruhen auf Berechnungen mit dem Chi-Quadrat-Test (z.T. mit Yates-Korrektur, statistische Berechnungen im Anhang unter Abschnitt 8.3.):

1. Die Verteilung der anti-HSV-Antikörper innerhalb von Test- und Kontrollgruppe zeigt folgendes Ergebnis:
   - Bei einer Unterteilung in zwei Gruppen (30-69- und 70-89jährige)

gibt es bei der Testgruppe keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung positiver Seren in bezug auf das Alter ($p > 0,05$). Bei der Kontrollgruppe sind die 50 - 69jährigen signifikant häufiger seropositiv als die 70 - 89jährigen ($p < 0,05$). Dieses Ergebnis ist erstaunlich, da gemeinhin die Durchseuchung mit dem Lebensalter wächst. Unabhängig von diesem Resultat wird der Vergleich mit der Testgruppe vorgenommen (Berechnungen: siehe Abschnitt 8.3., Vier-Felder-Tests Nr. 1 und 2).

- Bei der Verteilung seropositiver Personen nach Geschlecht ergibt die Berechnung sowohl bei der Test- als auch bei der Kontrollgruppe keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p > 0,05$) (siehe Abschnitt 8.3., Vier-Felder-Tests Nr. 3 und 4).

Resultat der Verteilung der anti-HSV-Antikörper im Vergleich zwischen Test- und Kontrollgruppe: Die Testgruppe weist mit 63/80 eine signifikant höhere Durchseuchung auf als die Kontrollgruppe mit 50/110 Antikörper-haltigen im Verhältnis zu allen untersuchten Seren ($p < 0,01$) (siehe Abb. 2).

2. Der Anteil positiver Anamnesen im Verhältnis zu positiven Seren zeigt bei der Testgruppe keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Geschlechts ($p > 0,05$) (siehe Abschnitt 8.3., Vier-Felder-Test Nr. 5).

3. Die Berechnung der Verteilung positiver Seren bzw. positiver Anamnesen zwischen den einzelnen Krankheitsgruppen (Lymphomen, Leukämien etc.) ist statistisch nicht sinnvoll, da die einzelnen Gruppen zu geringe Häufigkeiten aufweisen. Positive Seren und positive Anamnesen waren in allen Krankheitsgruppen vertreten (siehe Tab. 12 und 13).

4. Die Verteilung positiver Seren bzw. positiver Anamnesen nach Therapieformen (immunsuppressive Therapie erfolgt oder nicht erfolgt) zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$). Bei diesem Ergebnis ist allerdings auf die geringe Häufigkeit der Gruppe ohne immunsuppressive Therapie hinzuweisen. Aus dieser aus 9 Personen bestehenden Gruppe hatten zwar 8 anti-HSV-Antikörper, jedoch nur eine Person

gab eine Anamnese mit herpetischen Erscheinungen an. Von den 71 Patienten mit immunsuppressiver Therapie berichteten hingegen 23 von einer positiven Anamnese (siehe Abschnitt 8.3., Vier-Felder-Tests Nr. 6 und 7).

Abb. 2: Vergleich Antikörper-positiver und -negativer Seren zwischen Test- und Kontrollgruppe (jeweils nur eine Komplementbindungsreaktion berücksichtigt)

	Antikörper negativ		positiv		Summe	
Eingegebene Vierfeldertafel:						
Testgruppe		17		63		80
	e	32.421	e	47.578		
	→	21.25%	→	78.75%		
	↕	22.08%	↕	55.75%	↕	42.11%
	♦	8.95%	♦	33.16%		
Kontrollgruppe (50-89 jährige)		60		50		110
	e	44.578	e	65.421		
	→	54.55%	→	45.45%		
	↕	77.92%	↕	44.25%	↕	57.89%
	♦	31.58%	♦	26.32%		
Summe		77		113		190
	→	40.53%	→	59.47%		

(Daten aus Tab. 8 und 16)

Chi-Quadrat-Test:

Chi-Quadrat = 21.3028 P(ChiQ) = 0.00001
Resultat: Signifikant mehr positive Seren in der Testgruppe ($p < 0,01$).

Das Ergebnis der vorliegenden Studie kann folgendermaßen zusammengefaßt werden:
Bei der Testgruppe wurde eine mit 63/80 signifikant höhere Durchseuchung vorgefunden als bei der Kontrollgruppe mit 50/110 positiven Seren ($p < 0,01$). Beide Gruppen sind hinsichtlich des Geschlechts gleichmäßig verteilt. Hinsichtlich des Alters weisen die 50 - 69jährigen in der Kon-

trollgruppe eine höhere Durchseuchung auf als die 70 - 89jährigen Personen ($p < 0,05$).

Die Verteilung von Anamnesen mit einer rezidivierenden herpetischen Symptomatik bei den seropositiven Probanden der Testgruppe ist geschlechtsunabhängig ($p > 0,05$). In allen einzelnen Krankheitsgruppen sind Patienten mit anti-HSV-Antikörpern und rezidivierenden Herpes-Läsionen vertreten. Eine signifikante Abhängigkeit der Durchseuchung oder der klinischen Symptomatik von der Therapieform konnte nicht nachgewiesen werden. Die Daten der Tab. 15 lassen jedoch die Vermutung zu, daß immunsuppressiv behandelte Patienten vermehrt unter Herpes-Rezidiven leiden.

4. Diskussion

Häufigkeit des Auftretens von anti-HSV-Antikörpern und klinischen Erscheinungen

Das Ergebnis der eigenen Untersuchung, daß die Durchseuchung mit anti-HSV-Antikörpern bei Patienten mit hämatologischen und anderen malignen Erkrankungen mit 63/80 signifikant höher ist als die der Kontrollgruppe mit 50/110 ($p < 0,01$), läßt sich mit den meisten der in der Literatur beschriebenen Durchseuchungsstudien nicht bestätigen*. In der jeweils ältesten Gruppe sind in den in der Literatur angegebenen Untersuchungen, mit Ausnahme von drei Studien, Durchseuchungsgrade von etwa 80 - 100% beobachtet worden (siehe Tab. 1). Hierin sind auch zwei Untersuchungen aus Südbaden enthalten, die über 81% und 95% Antikörper-positive Seren berichten (180, 259). Bei zwei von den drei Studien mit niedrigem Durchseuchungsgrad stammen die Populationen aus Tokio und weisen 63% bzw. 66% positive Seren auf (97, 277). Die dritte Arbeit bezieht sich auf eine Berliner Population (203).

Bei der Gegenüberstellung mit dieser Untersuchung von Rühl aus dem Jahre 1968 ist dreierlei zu berücksichtigen (203):

1. Nur ein Teil der Probanden weist ein vergleichbares Alter auf. Da die jüngeren Altersgruppen (18 - 30 und 31 - 50 Jahre) aber keine wesentlich geringere Durchseuchung haben, fällt das unterschiedliche Alter nicht stark ins Gewicht.
2. Ein Teil der damaligen Probanden stammte ebenfalls aus der Hämoblastose-Ambulanz. Da die Anzahl dieser Patienten aus der Arbeit nicht erkennbar ist, kann die Population der Untersuchung weder als gesunde Bevölkerung noch als Gruppe mit einer bestimmten zugrundeliegenden Erkrankung bezeichnet werden. Die vorliegende Arbeit zeigt jedoch, daß Patienten aus

---

*Nicht berücksichtigt ist hierbei, daß die Untersuchungen mit z.T. unterschiedlichen Methoden durchgeführt wurden, die im Einzelfall abweichende Ergebnisse zeigen können. Allerdings ist selbst bei Ausführung der gleichen Methode nicht ausgeschlossen, daß Diskrepanzen durch unterschiedliche Verfahren bei der Antigenherstellung oder bei Laboratoriumsprozeduren auftreten können.

einer Hämoblastose-Abteilung einer höheren Durchseuchung unterliegen als die durchschnittliche Bevölkerung. Daraus folgt, daß das Ergebnis der Untersuchung von Rühl (203) ohne diesen Teil der Probanden eher noch niedriger ausfallen würde.
3. Ein Titer von 1:5 in der KBR nach Kolmer wurde bereits als positiv gewertet. Wird jedoch, wie in der vorliegenden Untersuchung, erst ein Titer ≥ 1:10 als positiv gewertet, beträgt der Durchseuchungsgrad der von Rühl untersuchten Population nur 29/61 (statt 37/61).

Um eine mit der Testgruppe der eigenen Untersuchung vergleichbare Gruppe zu erhalten, dürften aus der Arbeit von Rühl nur diejenigen Personen berücksichtigt werden, die älter als 50 Jahre sind und anti HSV-Antikörper in einer Titerhöhe von mindestens 1:10 vorweisen.
Älter als 50 Jahre sind insgesamt 21 Personen, von denen 14 von Rühl als seropositiv gezählt wurden (Titer 1:5 oder höher, Durchschnittsalter 62 Jahre, 11 Frauen und 3 Männer). Wenn man nur diejenigen in den Vergleich einbezieht, bei denen ein Antikörper-Titer in einer ersten oder zweiten KBR von mindestens 1:10 festgestellt wurde, dann sind nur noch 9 von 21 Personen als seropositiv zu bewerten. Es resultiert also ein signifikant niedrigeres Ergebnis bezüglich der Durchseuchung der untersuchten Seren verglichen mit dem der vorliegenden Untersuchung (= 70/80 nach der 1. und 2. KBR, $p < 0,01$) (siehe Abschnitt 8.3., Vier-Felder-Test Nr. 8).
Dieses Ergebnis zeigte eine eher noch größere Differenz, wenn die Untersuchungsgruppe von Rühl nicht auch Patienten der Hämoblastose-Ambulanz enthielte.

Fraglich bleibt, warum Antikörper-positive Seren bei allgemeinen Berliner Populationen seltener sind als bei sonstigen in der Literatur beschriebenen. Ein aktuelles Bild der Durchseuchung in Berlin erhält man durch die Daten der Tab. 16. Abgesehen von den weniger als ein Jahr alten Personen, die fast alle seronegativ, und den 30 - 39 bzw. 50 - 59jährigen, die am häufigsten seropositiv waren, sind in allen Altersgruppen etwa gleich häufig Antikörper-haltige Seren zu finden. Wie in anderen epidemiologischen Untersuchungen (siehe Abb. 1 und Tab. 1) steigt die Durchseuchung im Kindesalter steil an, läßt aber die zweite Anstiegsphase postpubertär vermissen. Bemerkenswert ist, daß die Berliner Populationen

sowohl in der Studie von Rühl (203) aus den 60er Jahren als auch nach den vorliegenden Daten der Kontrollgruppe aus den Jahren 1982/1983 eine, wenn im Vergleich mit den meisten anderen Untersuchungen auch niedrigere, so aber doch ähnliche Häufigkeit positiver Seren zeigt.

Eine gute Übereinstimmung ergibt sich mit den Ergebnissen einer Arbeit von Aston, Cohen und Spindler (11). Diese Autoren fanden unter 69 Patienten mit myelo- oder lymphoproliferativen Erkrankungen 55 Antikörper gegen Herpes simplex-Viren enthaltende Seren und nur 29/61 positive Seren in der Kontrollgruppe. Das Spektrum der hämatologischen Erkrankungen unterscheidet sich von dem der vorliegenden Untersuchung darin, daß in der Studie von Aston, Cohen und Spindler (11) akute Leukämien und chronische myeloische Leukämien überwiegen, während in der vorliegenden Arbeit die Lymphome vorherrschen. Da ein signifikanter Unterschied seropositiver Personen bezogen auf die einzelnen Erkrankungsgruppen nicht gefunden werden konnte (siehe Tab. 12 und Punkt 3 auf S. 59), dürfte die unterschiedliche Zusammensetzung der zugrundeliegenden Erkrankungen von untergeordneter Bedeutung sein.

Beim Vergleich in bezug auf das Vorkommen rezidivierender klinischer Erscheinungen* ist die Anzahl der in der vorliegenden Untersuchung gefundenen 24 positiven Anamnesen unter den 80 befragten Personen höher als das Ergebnis von Rühl (203) mit 14 positiven Anamnesen unter 61 Personen (ohne Berücksichtigung der verschiedenen Altersgruppen; bezogen auf positive Seren kommen Herpes-Anamnesen in beiden Untersuchungen etwa gleich häufig vor). Das eigene Resultat liegt sonst aber innerhalb des Bereichs der in der Literatur vorgefundenen Angaben (siehe Tab. 3).
Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß sowohl in der Arbeit von Ship u.a. (225) aus dem Jahre 1977 im Vergleich zu jener von 1960 (224/Teil I) als auch in der Studie von Rühl (203) eine abnehmende Häufigkeit rezidivie-

---

*Diese Angaben, gleich ob auf direkter Befragung oder auf verschickten Fragebögen basierend, beruhen auf dem Erinnerungsvermögen der Patienten und können andere Ursachen als Herpes simplex-Viren für die klinische Symptomatik nicht ausschließen.

render Läsionen mit zunehmendem Alter festgestellt werden konnte. Da die Probanden der vorliegenden Untersuchung deutlich älter sind als die in der Literatur beschriebenen (siehe Tab. 3), kann eine verhältnismäßig höhere Rate an rezidivierenden Erkrankungen bei Patienten mit malignen und hämatologischen Leiden angenommen werden. So gaben bei Rühls (203) Befragung von 21 Personen mit einem Alter von über 50 Jahren nur 3 Personen eine positive Anamnese an.

Frauen weisen in Übereinstimmung mit Angaben aus der Literatur häufiger klinische Erscheinungen auf als Männer (vgl. Tab. 3, Tab. 11 und S. 48).

Morison (154) fand unter 553 Patienten mit überwiegend hämatologischen malignen Erkrankungen im Vergleich zu einer aus 348 Personen bestehenden Kontrollgruppe eine ähnliche Inzidenz rezidivierender Erkrankungen, bei den Subgruppen mit multiplen Myelomen oder Karzinomen/Sarkomen sogar eine deutlich niedrigere Inzidenz. Die Bezeichnung Herpes simplex-Erkrankung wurde hier allerdings nur verwendet im Sinne von "cold sore". Die Inzidenz von Erscheinungen anderer Lokalisation war also nicht einbezogen.
In anderen Bereichen werden Herpes-Läsionen aber häufig bis mehrheitlich von dem HSV-Typ 2 verursacht (siehe S. 9 f.) und Reeves u.a. (194) berichten über eine vier- bis fünfmal größere Rezidivrate des HSV-Typ 2 gegenüber Typ 1-Infektionen. Morisons Ergebnis wäre umso erstaunlicher, als Aston, Cohen und Spindler (11) das Virus bei 16% der Patienten mit myelo- oder lymphoproliferativen Erkrankungen isolieren konnten verglichen mit nur 2% bei einer Kontrollgruppe.
Tai Lam u.a. (245) entdeckten das Virus in serienmäßig abgenommenen Kulturen sogar bei 35% der Patienten, die wegen einer akuten myeloischen Leukämie eine intensive Chemotherapie erhielten. Bei einer anderen Gruppe von Patienten mit verschiedenen Leukämien oder Lymphomen wurde das Virus von diesen Autoren in 23% der Fälle gefunden. Hingegen war die Virus-Isolierung in anderen Personenkreisen niedriger: Buddingh u.a. (26) wiesen das Virus bei 7% von 571 Personen ohne klinische Erscheinungen nach; Hatherley, Hayes und Jack (85) bei 9,6% asymptomatischer Mitglieder des Personals eines geburtshilflichen Krankenhauses; Rauh, Brookman und Schiff (190) bei 3% ebenfalls asymptomatischer Patientinnen einer gynäkologischen Klinik und Osborne, Grubin und Pratson (175) schließlich bei

12,6% der Frauen mit Symptomen einer Vaginitis.

Die Erwartung einer vermehrten Häufigkeit klinischer Erscheinungen wird durch jene Patienten der eigenen Untersuchung unterstützt, die einen Zusammenhang des Auftretens herpetischer Läsionen mit dem Beginn der zugrundeliegenden Erkrankung oder ihrer Therapie vermuten lassen (Patienten-Nr. 9, 43, 53, 65 und 73).

Erstaunlich war der Bericht von vier Patienten über eine positive Anamnese (Patienten-Nr. 9, 11, 51 und 65) bei gleichzeitig negativem anti-HSV-Antikörper-Titer. Zumindest bei der Patientin-Nr. 9 sind frühere Titer bis 1:80 in der Krankenakte vermerkt.
Der niedrige aktuelle Titer dieser Patientin von 1:4 könnte durch die immunsuppressive Therapie bedingt sein: laut Arztbericht hatte die Patientin am 11.1.1980 einen Titer von 1:80 und am 5.2.1980 nur noch einen Titer von 1:4. Beide Werte wurden während eines stationären Aufenthalts (27.12.1979 - 7.2.1980) festgestellt, bei dem sie mit 140 mg Leukeran® und 400 mg Decortin H® behandelt wurde.
Auch die Patientin-Nr. 11 hatte vor der KBR-Abnahme am 8.11.1982 letztmalig 11 Tage zuvor das Zytostatikum Ixoten® erhalten. Ebenso wurden die Patienten-Nr. 51 und 65 in der Zeit vor der KBR-Abnahme mit Ixoten® bzw. Fluoro-Uracil® therapiert, wobei die letzte Patientin einen direkten Zusammenhang zwischen Erhalt der "Spritzen" und dem Auftreten gruppierter Bläschen an der inneren Oberlippe herstellte.

Andere mögliche Erklärungen für das Phänomen einer Anamnese mit herpetischen Erscheinungen bei negativem Titer sind eine falschnegative Reaktion in der KBR oder ein fehlender Zusammenhang zwischen den klinischen Erscheinungen und dem HSV. Rühl (203) wie auch Russell (206) hatten bei ihren Patienten ebenfalls dieses Phänomen beobachtet.

Zwei Patienten (Nr. 9 und 26) litten unter ausgedehnten lokalen Symptomen. Bei der Patientin-Nr. 9 reichte die Herpes labialis-Anamnese bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ihrer chronischen lymphatischen Leukämie zurück, beim Patienten-Nr. 26 trat der hartnäckige Herpes genitalis erstmalig etwa 4 Jahre vor Entdeckung eines Plasmozytoms auf.

Trotz unterschiedlicher Auffassungen bezüglich einer gehäuften Inzidenz von rezidivierenden HSV-Infektionen bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen besteht in der Literatur Einigkeit darüber, daß in diesem Personenkreis eine besonders langwierige, ausgedehnte oder ungewöhnliche Symptomatik vorkommen kann. Die Symptomatik reicht von längerer Persistenz oder größerer Ausdehnung lokaler Läsionen über nachfolgende ulcerative Stadien bis hin zu disseminierten Infektionen i.S. eines Ekzema herpeticum Kaposi und dem Befall viszeraler Organe (156, 176, 206, 245). In den Veröffentlichungen von Pass u.a. (176) sowie Tai Lam u.a. (245) wird außerdem die häufige asymptomatische Virusstreuung hervorgehoben.

Verteilung der Häufigkeit Antikörper-positiver Seren und positiver Anamnesen unter den einzelnen Erkrankungsgruppen

Bei den einzelnen Erkrankungen treten unterschiedliche Immundefekte in den Vordergrund: Beim M. Hodgkin z.B. Defekte in der zellvermittelten Immunität (4, 211, 213), Defizite im humoralen Immunsystem bei chronischen lymphatischen Leukämien (213, 221, 253) und multiplen Myelomen (56, 143, 211, 213), eine erniedrigte Anzahl funktionsfähiger Granulozyten bei akuten und chronischen myeloischen Leukämien sowie bei der Polyzythämia vera (146, 212).

Etwa 75% der Infektionen bei Leukämien und Lymphomen werden durch Bakterien verursacht. Unter den viral bedingten Infektionen stehen Erreger aus der Herpesgruppe an erster Stelle (33, 62, 90, 211, 212, 213). Eine Zoster-Infektion tritt besonders häufig bei an M. Hodgkin Erkrankten auf, nach Schimpff (213) in 10 - 35% der Fälle in Abhängigkeit davon, ob nur Zytostatika, nur Bestrahlungen oder beide therapeutischen Verfahren zur Anwendung kamen. Casazza, Duvall und Carbone (31) fanden unter 139 Patienten mit malignen Lymphomen 204 Infektionen. Davon waren 79% bakteriell, 7% viral, 3% mykotisch bedingt und 11% hatten verschiedene Erreger als Ursache. Unter 28 Infektionen mit Erregern aus der Herpesgruppe waren 10 Zoster- und 8 disseminierte HSV-Infektionen.

Die Verteilung von anti-HSV-Antikörpern und Anamnesen mit rezidivierenden

Infektionen ist unter den einzelnen Krankheitsgruppen aus den Tab. 12 und 13 ersichtlich. Der Anteil Antikörper-positiver Seren ist bei allen Erkrankungsgruppen etwa gleich häufig, der Anteil von Patienten mit einer positiven Anamnese erhöht bei den an Plasmozytom Erkrankten und erniedrigt bei jenen mit Non-Hodgkin-Lymphomen. Rückschlüsse auf Zusammenhänge mit Defiziten in bestimmten Teilen des Immunsystems können aus dieser Verteilung nicht gezogen werden, da die einzelnen Gruppen jeweils nur gering besetzt sind und sowohl die Gruppe mit erhöhtem als auch jene mit erniedrigtem Anteil herpetischer Anamnesen zu jenen Erkrankungen gehören, bei denen Defizite im humoralen Immunsystem im Vordergrund stehen.

Verteilung der Häufigkeit Antikörper-positiver Seren und positiver Anamnesen unter verschiedenen Therapieformen

Während man die Häufigkeit positiver Seren bei der Unterteilung nach Therapieformen (Immunsuppressiva, Immunsuppressiva und Bestrahlung, keine solche Behandlung) noch als etwa gleichmäßig ansehen kann, kam bei der aus neun Personen bestehenden Gruppe ohne eine derartige Therapie nur eine Person mit einer Herpes-Anamnese vor (siehe Tab. 15). Aufgrund der geringen Häufigkeit können hieraus keine statistisch signifikanten Schlußfolgerungen gezogen werden.

Bestrahlung, Zytostatika und Kortikosteroide üben eine depressive Wirkung auf Granulozytenzahl, zellvermittelte und humorale Immunität aus (7, 75). Arvin u.a. (10) bestätigten einen depressiven Effekt von kombinierter Bestrahlungs- und Chemotherapie auf die Lymphozyten-Transformation nach HSV-Antigenkontakt (als Maßstab der zellvermittelten Immunität) bei Patienten mit Lymphomen während einer Zeit von 12 Monaten nach der Therapie. Sie fanden aber keine Depression, wenn allein mit Bestrahlung oder Chemotherapie behandelt wurde und auch keine bedeutsame Unterdrückung der Interferon-Bildung. Obwohl die meisten Patienten dieser Untersuchung keine HSV-Reaktivierung oder nur unkomplizierte Infektionen aufwiesen und obwohl auch schon bei unbehandelten Patienten eine verminderte Funktion der zellvermittelten Immunität beobachtet wurde, sehen die Autoren in der Dauer der immunsuppressiven Therapie einen wichtigen Faktor für die

Auslösung von Rezidiven. Immerhin wurde bei 5 von 25 Patienten aus dieser Studie in einer Zeitspanne von 12 Monaten eine asymptomatische Virusstreuung festgestellt.

Klinisch konnte Stroud (244) eine Beeinflussung des Auftretens von HSV-Rezidiven bei einem Patienten demonstrieren, bei dem das Erscheinen von herpetischen Läsionen direkt mit der Höhe der applizierten Kortikosteroid-Dosis korrelierte. Die Bedeutung der Immunsuppression wird weiterhin durch die klinische Beobachtung eines Falles von Schieferstein u.a. (209) unterstrichen, bei dem ausgedehnte therapieresistente Herpes-Eruptionen erst nach Absetzen der zytostatischen Therapie abheilten. Tai Lam u.a. (245) wiesen eine Virusstreuung bei 13 von 43 Patienten mit Lymphomen oder Leukämien nach, die in den vorausgegangenen Monaten eine Chemotherapie erhalten hatten, hingegen nur bei 2 von 21 ohne Chemotherapie.

Einen Zusammenhang zwischen Frequenz rezidivierender Erscheinungen und Therapieform lassen in der vorliegenden Untersuchung insbesondere die Patienten-Nr. 9, 43, 53, 65 und 73 möglich erscheinen (siehe unter Abschnitt 3.3.2.).

Neben den bereits erwähnten Patienten-Nr. 9, 11, 51 und 65 mit positiver Anamnese und negativem Titer (siehe S. 66) könnte der niedrige Titer auch bei der Patientin-Nr. 15 (ohne Herpes-Anamnese) durch die immunsuppressive Therapie bedingt sein. Diese Patientin hatte nämlich am 28.4.1982 noch einen Titer von 1:80, wurde in der Zeit nach dem 27.4.1982 mit einer zytostatischen Kombinationsbehandlung therapiert und zeigte am 19.5.1982 nur noch einen Titer von 1:40, am 15.11.1982 noch von 1:10 und am 11.1.1983 war der Titer schließlich negativ (1:4).

Titerhöhe und Rezidivhäufigkeit/floride Rezidive

Ein Zusammenhang zwischen Titerhöhe und Häufigkeit von Rezidiven war erwartungsgemäß nicht festzustellen (siehe u.a. bei Söltz-Szöts (232) und unter Abschnitt 2.3.). Die besonderen Fälle mit positiver Anamnese bei negativem Titer wurden bereits diskutiert. Der Vermutung Rühls (203), daß

mit zunehmendem Alter die Höhe des Antikörper-Titers abnimmt, kann anhand eigener Beobachtungen nicht zugestimmt werden. Die Altersstufen 30 - 49, 50 - 69 und 70 - 89 Jahre bei der Testgruppe zeigen alle drei eine nahezu gleiche Häufigkeit der Titerstufen von ≧ 1:40 (siehe Tab. 8).
In den Seren, die im Landesmedizinaluntersuchungsamt geprüft wurden, sind in denjenigen der mittleren Altersstufen (20 - 59 Jahre) verhältnismäßig häufiger Titer ≧ 1:40 zu finden als in den Seren der jüngeren oder älteren Personen (siehe Tab. 16).

Daß Aktualität einer Rezidiv-Infektion nicht mit einem hohen Titer und auch keiner Titer-Veränderung korreliert, konnte anhand der Patienten-Nr. 26 und 43 bestätigt werden. Beide wiesen zur Zeit der floriden Infektion als auch bei der Kontrolle einen konstant niedrigen Titer von 1:10 auf.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Personen mit hämatologischen und anderen malignen Erkrankungen einer durch die Grunderkrankung selbst oder durch deren immunsuppressive Therapie mit Bestrahlungen, Kortikosteroiden oder Zytostatika hervorgerufenen Unterdrückung der Immunantwort unterliegen, die zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Herpes simplex-Infektionen führt. Als Hinweise dafür können genannt werden:

1. Eine erhöhte Durchseuchung dieses Personenkreises gegenüber der Kontrollgruppe, wie sie - gemessen am Vorhandensein von anti-HSV-Antikörpern - als Ergebnis dieser Untersuchung festgestellt wurde;
2. eine gehäufte asymptomatische Virusstreuung, wie sie aus der Gegenüberstellung verschiedener Angaben aus der Literatur resultiert; und
3. prolongierte oder verstärkt ausgeprägte klinische Erscheinungen, wie sie in einzelnen Fällen beschrieben wurden.

Aus den im folgenden angeführten Gründen läßt sich nicht sagen, ob ein bestimmter Teil des Immunsystems oder welcher genaue Mechanismus hierfür verantwortlich ist:

1. Bei der Mehrzahl der Patienten mit supprimiertem Immunsystem treten keine Infektionen auf.
2. Patienten mit Erkrankungen, bei denen entweder die humorale oder die zellvermittelte Immunität besonders betroffen ist, lassen sich hin-

sichtlich der Häufigkeit von HSV-Infektionen nicht unterscheiden.

3. Auch bei gesunden Personen mit intakter Immunantwort kann nicht hinreichend erklärt werden, warum der eine eine symptomatische Primärerkrankung erfährt und der andere nur eine inapparente bzw. der eine an rezidivierenden HSV-Infektionen leidet und der andere nicht.

Arvin u.a. (10) betonen daher, daß eine unzureichende Antwort des Abwehrsystems zwar eine notwendige, aber noch keine hinreichende Bedingung für das Auftreten von Rezidiven ist. Zu ähnlichen Schlußfolgerungen kommen Casazza, Duvall und Carbone (31) anhand zweier Beobachtungen: Eine Schwächung des Immunsystems tritt bei verschiedenen Erkrankungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf; so z.B. eine Anergie gegenüber Hauttesten schon früh im Verlauf eines M. Hodgkin, eine Hypogammaglobulinämie jedoch erst spät im Verlauf von Non-Hodgkin-Lymphomen. Der Zeitpunkt des Erscheinens von Infektionen im Verlauf eines Krankheitsbildes ist jedoch ähnlich. Die Autoren stellten weiterhin fest, daß die Therapie bei Patienten mit oder ohne Infektionen vergleichbar war. Eine aktive Erkrankung und die Therapie per se reichen als Prädispositionen von Infektionen nicht aus. Ihrer Meinung nach muß im fortgeschrittenen Stadium des Verlaufs einer Erkrankung ein zusätzlicher Faktor für die Auslösung von Infektionen hinzutreten. Sie vermuten diesen Faktor eher in einem allgemeinen Verlust der Immunkompetenz des Wirts als in einem spezifischen immunologischen Defekt oder einer spezifischen Behandlung.

Diese Vermutung wird durch die Tatsache gestützt, daß der Defekt und die Behandlung auch schon in Perioden vorhanden gewesen sind, die frei von Infektionen waren. Damit wird nicht ausgeschlossen, daß eine immunsuppressive Behandlung keine Wirkung bezüglich des Auftretens von Infektionen hat. Eine solche Behandlung ist jedoch noch keine hinreichende Bedingung für das Erscheinen von Infektionen.
So gleichen sich z.B. auch die Patientinnen-Nr. 9 und 15 darin, daß bei beiden früher ein hoher Titer von 1:80 festgestellt wurde, beide immunsuppressiv behandelt wurden und danach nur noch den niedrigen Titer von 1:4 hatten. Sie unterscheiden sich aber darin, daß die eine Patientin eine positive, die andere eine negative Anamnese herpetischer Läsionen aufwies. Ein zusätzlicher Faktor muß also bei der Patientin-Nr. 9 vorhanden

sein, der zur Auslösung der Rezidive führt, der bei der Patientin-Nr. 15 nicht gegeben ist.

Therapie und Prophylaxe

Auch wenn noch keine hinreichenden Erklärungen für das Auftreten rezidivierender Infektionen dargestellt werden können, so erfordert die akute Erkrankung doch aktive Handlungen. Therapeutische Bemühungen waren in bezug auf HSV-Infektionen lange Zeit nur wenig erfolgreich (siehe Abschnitt 2.8.). In den letzten Jahren sind gute Erfolge mit Acyclovir erzielt worden, auch in Behandlung und Prophylaxe immunsupprimierter Patienten (172, 182, 261).
Prentice und Hann (182) fanden bei i.v. appliziertem Acyclovir einen größeren Schutz als bei oral verabreichtem, obwohl auch die orale Medikation adäquate Blutspiegel bewirkt. Wade u.a. (261) bescheinigen Acyclovir auch bei Einnahme per os einen präventiven Effekt. Nur 5 von 24 mit Acyclovir behandelte Patienten entwickelten nach einer Knochenmark-Transplantation HSV-Infektionen gegenüber 17 von 25, die als Kontrollgruppe Placebos erhielten.

Eine erfolgreiche Behandlung mit Acyclovir konnte der Verfasser der vorliegenden Arbeit anhand von zwei Patienten der Infektionsabteilung im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin selbst verfolgen: Ein 40jähriger Patient ohne Herpes-Anamnese war an einer Encephalitis erkrankt. Ein Virusnachweis konnte aus dem Liquor mit dem Elisa-Test nicht geführt werden, der HSV-Antikörper-Titer stieg aber bei zweimaliger Abnahme innerhalb einer Woche von 1:20 auf 1:160 in der KBR. Nach der i.v.-Verabreichung von Acyclovir zeigte sich in derselben Zeitspanne eine deutliche klinische Besserung. Eine Erhöhung des Kreatinins auf Werte bis 2,3 mg/dl bildete sich nach Absetzen des Präparats innerhalb weniger Tage zurück.
Der zweite Patient war 43 Jahre alt und litt seit der Kindheit unter ausgedehnten bis disseminierten rezidivierenden Herpes-Eruptionen. Zu Beginn des stationären Aufenthaltes bestanden Fieber und herpetische Läsionen über der linken Augenregion, an Nase und Lippen. Aus Rachen- und

Mundschleimhautabstrich konnte das HSV isoliert werden. Der Titer in der KBR auf HSV betrug bei Klinik-Aufnahme 1:40, acht Tage später 1:20. Die Leukozytenzahl war im oberen Normbereich, IgM leicht erhöht, IgG und IgA im Normbereich. Lokal applizierte Acyclovir-Salbe zeigte schon nach kurzer Zeit eine deutliche Besserung von Befund und Befinden des Patienten.

5. Schlußfolgerungen

1. Patienten mit hämatologischen oder anderen malignen Erkrankungen unterliegen einem erhöhten Risiko, an einer Infektion mit dem HSV zu erkranken. Sie weisen eine signifikant höhere latente Durchseuchung auf als die nach Alter und Geschlecht zwar nicht vollkommen übereinstimmende, aber ähnlich zusammengesetzte Kontrollgruppe.

2. Bei 5 der 24 Patienten mit einer Herpes-Anamnese scheint ein zeitlicher Zusammenhang der Rezidivhäufigkeit mit der Grunderkrankung oder deren Therapie zu bestehen. Gegenüber den Untersuchungsteilnehmern aus einer Arbeit aus dem Jahre 1968 (203) besteht nur eine ähnliche Rezidivhäufigkeit. Eine mögliche Erklärung dafür ist die Tatsache, daß diese Vergleichsgruppe Personen jüngeren Alters einschloß und Rezidive im höheren Alter gewöhnlich seltener auftreten.

3. Wegen der Gefahr der Entwicklung chronischer und ausgedehnter klinischer Erscheinungen sollten diese Patienten von Personen mit Herpes simplex-Infektionen isoliert werden. Es ist empfehlenswert, beim Vorfinden unüblicher vesiculöser oder ulcerierender Läsionen neben Abstrichen für Kulturen auf Bakterien- und Pilzwachstum auch Abstriche für virale Kulturen abzunehmen.

4. Ein Vergleich der einzelnen Krankheitsgruppen (Leukämien, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, Plasmozytome etc.) zeigt, daß ein Unterschied hinsichtlich der Antikörper-Häufigkeit fehlt, unabhängig davon, ob bei der Schwächung des Immunsystems vornehmlich die zellvermittelte, die humorale Immunität oder die Zahl funktionsfähiger Granulozyten betroffen ist. Positive Anamnesen kommen bei den Patienten mit Plasmozytomen etwas häufiger vor.

5. Ein Zusammenhang zwischen Höhe des Antikörper-Titers und Alter der Probanden oder rezidivierenden klinischen Erscheinungen kann nicht festgestellt werden. Vier Patienten mit Herpes-Anamnese zeigen keine positiven Titer zur Zeit der Abnahme für die vorliegende Untersuchung, was eventuell auf die immunsuppressive Therapie zurückzuführen ist.

6. Ein Zusammenhang zwischen immunsuppressiver Therapie und niedrigem bzw. negativem Titer wird durch die zeitliche Koinzidenz von zytostatischer Therapie und Rückgang des Titers bei den Patientinnen-Nr. 9 und 15 vermutet.

7. Die Verteilung der Antikörper enthaltenden Seren zwischen den Gruppen mit und ohne immunsuppressiver Therapie ließ keinen Unterschied erkennen. Anamnesen mit Herpes-Rezidiven sind bei den Patienten mit einer derartigen Therapie häufiger zu finden, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

6. Zusammenfassung

Bei 80 Patienten mit hämatologischen und anderen malignen Erkrankungen wurden Seren mit der Komplementbindungsreaktion auf Antikörper gegen das Herpes simplex-Virus (HSV) untersucht sowie eine Anamnese herpetischer Erkrankungen erhoben:

- Mit 63 seropositiven Patienten von den insgesamt 80 Personen war die Durchseuchung signifikant höher als bei einer Kontrollgruppe mit 50/110 positiven Seren ($p < 0,01$). Bezieht man das Ergebnis der zweiten Komplementbindungsreaktion mit ein, so hatten sogar 70 der 80 Probanden anti-HSV-Antikörper.

- Eine Anamnese mit rezidivierenden herpetischen Läsionen bestand bei 24 der 80 Patienten. Das ist eine ähnliche Häufigkeit, wie sie in der Literatur in bezug auf gewöhnliche Populationen beschrieben wird. Das höhere Alter der Patienten der vorliegenden Untersuchung gestattet jedoch die Annahme einer verhältnismäßig größeren Rezidivfrequenz, da herpetische Erscheinungen mit zunehmendem Alter seltener auftreten. Bei 5 der 24 Personen mit positiver Anamnese scheint ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der klinischen Symptomatik und der Grunderkrankung oder deren Therapie zu bestehen.

- Vier Patienten hatten trotz Herpes-Anamnese einen negativen Antikörper-Titer gegen HSV. Aufgrund der Beobachtung des Titerverlaufs über eine längere Zeit bei zwei dieser Patienten ist es naheliegend, die immunsuppressive Therapie hierfür verantwortlich zu machen.

- Insgesamt wechselte der Titer bei 10 Probanden in einer zweiten Komplementbindungsreaktion von positiv zu negativ oder umgekehrt.

- Die Titerhöhe erwies sich als unabhängig vom Alter des Patienten, von der Rezidivhäufigkeit und dem Ausmaß der klinischen Symptomatik.

- Obwohl bei den einzelnen Erkrankungsgruppen (Leukämien, Lymphome etc.) unterschiedliche Immundefizite im Vordergrund stehen, können keine

signifikanten Differenzen in bezug auf die Häufigkeit Antikörper enthaltender Seren oder Anamnesen mit rezidivierenden Erkrankungen festgestellt werden.

- Ebensowenig gab es signifikante Unterschiede in der Häufigkeit positiver Seren oder Anamnesen hinsichtlich der Therapieform, unabhängig davon, ob nur eine chemotherapeutische Immunsuppression, zusätzlich Bestrahlungen oder keine derartigen Behandlungen zur Anwendung kamen.

7. Literaturverzeichnis

1) Adam, E., R.H. Kaufmann, J.L. Melnick, A.H. Levy u. W.E. Rawls: Seroepidemiologic studies of Herpesvirus type 2 and carcinoma of the cervix. IV.: Dysplasia and carcinoma in situ. Amer. J. of Epidem., 98, 77 (1973)

2) Adelusi, B.: Herpes type-2 virus antibodies in Nigerian children. Indian J. of Pediatrics, 44, 157 (1977)

3) Adelusi, B., A. Fabiyi u. B.O. Osunkoy: Sero-epidemiology of type 2 (genital) Herpes simplex virus infection in Ibadan. J. of Hygiene, Epidem. Microbiol. and Immunol. (Prag), 22, 453 (1978)

4) Aisenberg, A.C.: Studies on delayed hypersensivity in Hodgkin's disease. J. Clin. Investigation, 41, 1964 (1962)

5) Alexander, M., L. Putzmann, U. Rühl u. S. Rumpf: Untersuchungen über den Durchseuchungsgrad an Herpes simplex, Ornithose und Toxoplasmose bei der Berliner Bevölkerung. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 79, 1427 (1973)

6) Alexander, M. u. H. Raettig: Infektionskrankheiten. Stuttgart/New York (1981)

7) Armstrong, D., L.S. Young, R.D. Meyer u. A.H. Blevins: Infectious complications of neoplastic disease. Med. Clinics of North Amer., 55, 729 (1971)

8) Arsenakis, M., G.M. Georgiou, J.K. Welsh, M.N. Cauchi u. J.T. May: AG-4 complement-fixing antibodies in cervical cancer and herpes-infected patients using local Herpes simplex virus type 2. Int. J. of Cancer, 25, 67 (1980)

9) Arsenakis, M. u. J.T. May: Unusual serologic response to two patients to an early antigen of Herpes simplex virus type 2. Sexually Transmitted Diseases, 9, 143 (1982)

10) Arvin, A.M., R.B. Pollard, L.E. Rasmussen u. T.C. Merigan: Cellular and humoral immunity in the pathogenesis of recurrent Herpes viral infections in patients with lymphoma. J. of Clin. Investigation, 65, 869 (1980)

11) Aston, D.L., A. Cohen u. M.A. Spindler: Herpesvirus hominis infection in patients with myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. Brit. Med. J., 4, 462 (1972)

12) Aurelian, L., I.I. Kessler, N.B. Rosenshein u. G. Barbour: Viruses and gynecologic cancers: Herpesvirus protein (ICP 10/AG-4), a cervical tumor antigen that fulfills the criteria for a marker of carcinogenity. Cancer, 48 (Suppl. 2), 455 (1981)

13) Bach, A.F. u. N.J. Schmidt: Reactivity of envelope, capsid, and soluble antigens of Herpesvirus hominis types 1 and 2 in the indirekt hemagglutination test. Infection and Immunity, 10, 102 (1974)

14) Balachandran, N., S. Bacchetti u. W.E. Rawls: Protection against lethal challenge of BALB/c mice by passive transfer of monoclonal antibodies to five glycoproteins of Herpes simplex virus type 2. Infection and Immunity, 37, 1132 (1982)

15) Balachandran, N., B. Frame, M. Chernesky, E. Kraiselburd, Y. Kouri, D. Garcia, C. Lavery u. W.E. Rawls: Identification and typing of Herpes simplex viruses with monoclonal antibodies. J. of Clin. Microbiol., 16, 205 (1982)

16) Balda, B.R.: Diagnostik von Herpes simplex-Erkankungen. Z. f. Hautkr., 52, 433 (1977)

17) Baringer, J.R.: Latency of Herpes simplex and Varicella-Zoster viruses in the nervous system. In: The Human Herpesviruses. An Interdisciplinary Perspective. Hg. v. Nahmias, A.J., W.R. Dowdle u. R.F. Schinazi, New York/Oxford, 202 (1981)

18) Becker, W.B.: The epidemiology of Herpesvirus infection in three racial communities in Cape Town. S. Afr. med. J., 40, 109 (1966)

19) Benditt, E.P., T. Barrett u. J.K. McDougall: Viruses in the etiology of atherosclerosis. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA). 80, 6386 (1983)

20) Bikbulatov, R.M., S.A. Demidova, S.I. Balnokina, A.F. Bocharov, S.A. Moisiadi u. V.M. Piskotin: Humoral immunity factors in the pathogenesis of relapses of chronic Herpes infection (Summary). Voprosy virusologii, 27, 323 (1982)

21) Blackwelder, W.C., R. Dolin, K.K. Mittal, P.M. McNamara u. F.J. Payne: A population study of Herpesvirus infections and HLA antigens. Amer. J. of Epidem., 115, 569 (1982)

22) Bland, J.D. u. J.S. Lilleymann: Fatal pneumonia associated with two viruses in a child with lymphoblastic leukaemia. Br. Med. J., 284, No. 6309, 82 (1982)

23) Bonin, O.: Quantitativ-virulogische Methodik. Eine Einführung. Stuttgart, 230 (1973)

24) Boulton, A.J.M., D.N. Slater u. B.W. Hancock: Herpesvirus colitis: a new cause of diarrhoea in a patient with Hodgkin's disease. Gut, 23, 247 (1982)

25) Brodtkorb, E., M. Lindquist, M. Jonsson u. A. Gustafsson: Diagnosis of Herpes simplex encephalitis. A comparison between electroencephalography and computed tomography findings. Acta Neurol. Scand., 66, 462 (1982)

26) Buddingh, G.J., D.I. Schrum, J.C. Lanier u. D.J. Guidry: Studies of the natural history of Herpes simplex infections. Pediatrics, 11, 595 (1953)

27) Burns, J.C.: Diagnostic methods for herpes simplex infection: A review. Oral Surgery, Oral Med., Oral Pathol., 50, 346 (1980)

28) Burns, J.C. u. B.K. Murray: Conversion of herpetic lesions to malignancy by ultraviolet exposure and promotor application. J. of Gen. Virology, 55, 305 (1981)

29) Buss, D.H. u. M. Scharyj: Herpesvirus infection of the esophagus and other visceral organs in adult. Amer. J. Med., 66, 457 (1979)

30) Buss, D.H., M. Scharyj u. D.R. White: Visceral Herpesvirus infections in leukemic patients receiving cytarabine. J. of the Amer. Med. Ass., 243, 1903, (1980)

31) Casazza, A.R., C.P. Duvall u. P.P. Carbone: Infection in lymphoma: histology, treatment, and duration in relation to incidence and survival. J. of the Amer. Med. Ass., 197, 710 (1966)

32) Centifanto-Fitzgerald, Y.M. , E.D. Varnell u. H.E. Kaufman: Initial Herpes simplex virus type 1 infection prevents ganglionic superinfection by other strains. Infection and Immunity, 35, 1125 (1982)

33) Chang, H.-Y., V. Rodriguez, G. Narboni, G.P. Bodey, M.A. Luna u. E.J. Freireich: Causes of death in adult leukemia. Medicine, 55, 259 (1976)

34) Ching, C. u. C. Lopez: Natural killing of Herpes simplex virus type 1-infected target cells: normal human response and influence of antiviral antibody. Infection and Immunity, 26, 49 (1979)

35) Cleveland, P.H., D.D. Richman, M.N. Oxman u. D.M. Worthen: Rapid serological technique for typing Herpes simplex viruses. J. of Clin. Microbiol., 15, 402 (1982)

36) Corey, L., W.C. Reeves u. K.K. Holmes: Cellular immune response in genital Herpes simplex virus infection. N. Engl. J. of Med., 299, 986 (1978)

37) Cremer, N.E., C.K. Cossen, C.V. Hanson u. G.R. Shell: Evaluation and reporting of enzyme immunoassay determinations of antibody to Herpes simplex virus in sera and cerebrospinal fluid. J. of Clin. Microbiol., 15, 815 (1982)

38) Cromeans, T.L. u. S.L. Shore: Lysis of Herpes simplex virus-infected cells early in the infectious cycle by human antiviral antibody and complement. Infection and Immunity, 31, 1054 (1981)

39) Dahl, M.V.: Clinical Immunodermatology. Year Book Medical Publischers, Inc., Chicago/London (1981)

40) Degos, R., P. Blanchet, J.D. Rain u. D. Reboul: Herpès cutané chronique au cours d'une hémopathie lymphoide traitée par chimiothérapie et corticoides. Bull. d. Société Francaise de Dermatol. et Syphiligr., 78, 631 (1971)

41) Dennin, R.H. u. W. Husstedt: Bestimmung der Zytomegalie-, Herpes- und Rötelnvirus-Antikörper mit der Elisa-Technik in der Perinatalperiode. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 42, 357 (1982)

42) Denoyel, G.A., A. Gaspar u. C. Nouyrigat: Enzyme immunoassay for measurement of antibodies to herpes simplex virus infection: Comparison with complement fixation, immunofluorescent-antibody, and neutralization techniques. J. of Clin. Microbiol., 11, 114 (1980)

43) Deresinski, S.C. u. D.A. Stevens: Disseminated herpes simplex in untreated multiple myeloma. Paradox of present concepts of immune defects. Oncology, 30, 318 (1974)

44) Dimitrov, C.T.: Psychische Faktoren bei Herpes Simplex Recidivans Genitalis. Z. f. Psychosom. Med. und Psychoanalyse, 19, 279 (1973)

45) Dotz, W.J. u. B. Berman: Kaposi's sarcoma, chronic ulcerative herpes simplex, and acquired immunodeficiency. Arch. of Dermatol., 119, 93 (1983)

46) Douglas, R.G. u. R.B. Couch: A prospective study of HSV infection and recurrent herpes labialis in humans. J. of Immunol., 104, 289 (1970)

47) Dreesman, G.R., J. Burek, E. Adam, R.H. Kaufman, J.L. Melnick, K.L. Powell u. D.J.M. Purifoy: Expression of herpesvirus-induced antigens in human cervical cancer. Nature, 283, No. 5747, 591 (1980)

48) Duenās, A., E. Adam, J.L. Melnick u. W.E. Rawls: Herpesvirus type 2 in a prostitute population. Amer. J. of Epidem., 95, 483 (1972)

49) Dundarov, S., P. Andonov u. B. Bakalov: Characterization of herpes simplex virus strains isolated from patients with various diseases. Arch. of Virology, 63, 115 (1980)

50) Ebell, W., F. Borchard, G. Knoll u. H. von Voss: Knochenmarksdepression bei einer Neugeborenen-Herpes-Sepsis unter virustatischer Therapie mit Adeninarabinosid-5'-Monophosphat. Klin. Pädiatrie, 192, 582 (1980)

51) Eberle, R. u. R.J. Courtney: Assay of type-specific and type-common antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2 in human sera. Infection and Immunity, 31, 1062 (1981)

52) Editorial in New Zeal. Med. J.: Herpes simplex encephalitis and vidarabine treatment. New Zeal. Med. J., 93, 342 (1981)

53) Eichmann, A.: Therapie von Herpes simplex recidivans. Z. f. Hautkr., 52, 475 (1977)

54) Embil, J.A., R.G. Stephens u. F.R. Manuel: Prevalence of recurrent herpes labialis and aphthous ulcers among young adults on six continents. Canadian Med. Ass. J., 113, 627 (1975)

55) Faden, H.S., B.L. Bybee, J.C. Overall Jr. u. M.E. Lahey: Disseminated Herpesvirus hominis infection in a child with acute leukemia. J. of Pediatrics, 90, 951 (1977)

56) Fahey, J.L., R. Scoggins, J.P. Utz u. C.F. Szwed: Infection, antibody response and gamma globulin components in multiple myeloma and macroglobulinemia. Amer. J. Med., 35, 698 (1963)

57) Fanta, D.: Behandlung des Herpes simplex mit Tromantadin-hydrochlorid. Wiener Med. Wochenschrift, 126, 315 (1976)

58) Fanta, D. u. P. Mischer: Contact dermatitis from tromantadine hypochloride. Contact Derm., 2, 282 (1976)

59) Fanta, D., V. Dostal u. R. Reiss-Gutfreund: BCG-Therapie bei rezidivierendem Herpes simplex Typ 1 und 2 (HSV-1 und 2). Z. f. Hautkr., 52, 1099 (1977)

60) Fanta, D., A. Topaloglou u. H. Altmann: Untersuchung der DNA-Exzision-Reparatur in Lymphozyten von Patienten mit rezidivierendem Herpes simplex. Bull. du Cancer, 65, 341 (1978)

61) Farkaš, J.: Development of non-venereal sclerosing lymphangitis of the penis following herpetic balanitis (Summary). Cesk. Dermatol., 54, 361 (1979)

62) Feld, R. u. G.P. Bodey: Infections in patients with malignant lymphoma treated with combination chemotherapy. Cancer, 39, 1018 (1977)

63) Felman, Y.M. u. J.A. Sonnabend: Herpes simplex virus infections. New York State J. of Med., 79, 179 (1979)

64) Figueroa, M. u. A. Zambrana: El herpes genital en Honduras y su relación con el carcinoma del cervix uterino. Revista Latino Americana de Microbiol., 18, 111 (1976)

65) Foley, F.D., K.A. Greenawald, G. Nash u. B.A. Pruitt: Herpesvirus infection in burned patients. N. Engl. J. Med., 282, 652 (1970)

66) Forsey, T. u. S. Darougar: Indirect micro-immunofluorescence test for detecting type-specific antibodies to herpes simplex virus. J. of Clin. Pathol., 33, 171 (1980)

67) Fortier, B., A.D. Chabrolle u. J.M. Huraux: Comparison of an Elisa technique with quantal micro-neutralization test for serotyping of HSV-1 or HSV-2-infected patients. J. of. Virol. Methods, 5, 11 (1982)

68) Fraser, C.E.O., L.V. Melendez u. T. Simeone: Specifity differentiation of herpes simplex virus type 1 and 2 by indirect immunfluorescence. J. of Infect. Dis., 130, 63 (1974)

69) Frenkel, N., B. Roizman, E. Cassai u. A.J. Nahmias: A DNA fragment of herpes simplex 2 and its transcription in human cervical cancer tissue. Proc. Natl. Acad. of Sciences (USA), 69, 3784 (1972)

70) Friedman, H.M., N.B. Tustin, M.M. Hitchings u. S.A. Plotkin: Comparison of complement fixation and fluorescent immunoassay (FIAX) for measuring antibodies to cytomegalovirus and herpes simplex virus. Amer. J. of Clin. Pathol., 76, 305 (1981)

71) Friedman, M.G. u. N. Kimmel: Herpes simplex virus-specific serum immunoglobulin A: Detection in patients with primary or recurrent herpes infections and in healthy adults. Infection and Immunity, 37, 374 (1982)

72) Gange, R.W., A. de Bats, J.R. Park, C.M.P. Bradstreet u. E.L. Rhodes: Cellular immunity and circulating antibody to herpes simplex virus in subjects with recurrent herpes simplex lesions and controls as measured by the mixed leukocyte migration inhibition test and complement fixation. Brit. J. Dermatol., 97, 539 (1975)

73) Geary, C.G.: Haematological complications of therapy with pyrimidine analogues. Postgraduate Medical J., 49, 413 (1973)

74) Gerber, P. u. E.N. Rosenblum: The incidence of complement-fixing antibodies to herpes simplex and herpes-like viruses in man and Rhesus monkeys. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 128, 541 (1968)

75) Goetz, O.: Virusinfektionen unter immunsuppressiver Therapie. Münch. Med. W'schr., 118, 541 (1976)

76) Goldmeier, D.: Proctitis and herpes simplex virus in homosexual men. Br. J. of Vener. Dis., 56, 111 (1980)

77) Gómez, J.R., G.G. Trujillo u. M.E. Bustamante: Encuesta serológica en niños de la ciudad de México. VI. Investigacion de anticuerpos contra herpes simple. Salut Pública de México, 13, 489 (1971)

78) Gotlieb-Stematsky, T., J. Zonis, A. Arlazoroff, T. Mozes, M. Sigal u. A.G. Szekely: Antibodies to Epstein-Barr virus, herpes simplex type 1, cytomegalovirus and measles virus in psychiatric patients. Arch. of Virology, 67, 333 (1981)

79) Gronowitz, J.S. u. C.F.R. Källander: Occurrence of antibodies against herpes simplex virus thymidine kinase in human sera. J. of Med. Virol., 8, 177 (1981)

80) Gronowitz, J.S., C.F.R. Källander, S. Jeansson u. J. Wallin: Rapid typing of herpes simplex virus based on immunological specifity of viral thymidine kinase and typing according to sensitivity to iododeoxyuridine. J. of Clin. Microbiol., 15, 366 (1982)

81) Guttmann, D., A. Raymond, A. Gelb, H. Ehya, U. Mather, D. Mildvan u. I. Spigland: Virus-associated colitis in homosexual men: two case reports. Amer. J. of Gastroenterology, 78, 167 (1983)

82) Halonen, P.E., R. Rimon, K. Arohonka u. V. Jäntti: Antibody levels to herpes simplex type I, measles and rubella viruses in psychiatric patients. Br. J. of Psychiatry, 125, 461 (1974)

83) Hammer, S.M., W.P. Carney, V.R. Iacoviello, B.R. Lowe u. M.S. Hirsch: Herpes simplex virus infection of human T-cell subpopulations. Infection and Immunity, 38, 795 (1982)

84) Hatherley, L.I., K. Hayes, E.M. Hennessy u. I. Jack: Herpes virus in an obstetric hospital. I: Herpetic eruptions. Med. J. of Austr., 67, 205 (1980)

85) Hatherley, L.I., K. Hayes u. I. Jack: Herpes virus in an obstetric hospital. II: Asymptomatic virus excretion in staff members. Med. J. of Austr., 67, 273 (1980)

86) dies.: Herpes virus in an obstetric hospital. III: Prevalence of antibodies in patients and staff. Med. J. of Austr., 67, 325 (1980)

87) Hayashi, Y., A. Hidano, K. Yoshino u. K.Abe: Rapid identification and typing of herpes simplex virus in clinical specimens by a direct micro-neutralization test. Microbiol. and Immunol., 26, 541 (1982)

88) Heineman, H.S. u. F.A. Breen: Herpes simplex encephalitis in Hodgkins disease. Isolation of drug-sensitive virus from brain following unsuccessful treatment with idoxuridine. Cancer, 36, 1344 (1975)

89) Herrmann, K.L. u. J.A. Stewart: Diagnosis of Herpes Simplex virus type 1 and 2 infections. In: The Human Herpesviruses. An Interdisciplinary Perspective. Hg. v. Nahmias, A.J., W.R. Dowdle u. R.F. Schinazi, New York/Oxford, 343 (1981)

90) Hersh, E.M., G.P. Bodey, B.A. Nies u. E.J. Freireich: Causes of death in acute leukemia: a ten-year study of 414 patients from 1954-1963. J. Amer. Med. Ass., 193, 105 (1965)

91) von Herzen, J.L. u. K. Benirschke: Unexpected disseminated herpes simplex infection in a newborn. Obstet. Gynecol., 50, 728 (1977)

92) Hillemann, M.R., V.M. Larson, E.D. Lehmann, R.A. Salerno, P.G. Conard u. A.A. McLean: Subunit Herpes Simplex-2 Vaccine. In: The Human Herpesviruses. An Interdisciplinary Perspective. Hg. v. Nahmias, A.J., W.R. Dowdle u. R.F. Schinazi, New York/Oxford, 503 (1981

93) Hirsch, M.S.: Herpes simplex virus. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Hg. v. Mandell, L.G., R.G. Douglas Jr. u. J.E. Bennett, New York/Chichester/Brisbane/Toronto, Vol. II, 1283 (1979)

94) Hoerni, B., G. Simon u. J. Chauvergne: Infection a Herpès-virus au cours de la Maladie de Hodgkin. Bordeaux Med. 5, 771 (1972)

95) Hollinshead, A.C., O. Lee, P.B. Chretien, J.L. Tarpley, W.E. Rawls u. E. Adam: Antibodies to Herpesvirus Nonvirion Antigens in Squamous Carcinomas. Science, 182, Nr. 4113, 713 (1973)

96) Holzel, A., G.V. Feldman, J.O'H. Tobin u. J. Harper: Herpes Simplex. A Study of Complement-Fixing Antibodies at Different Ages. Acta Paediatrica, 42, 206 (1953)

97) Hondo, R.: A seroepidemiological study of herpes simplex virus. Jap. J. of Med. Sci. Biol., 27, 205 (1974)

98) Honig, P.J., J. Holzwanger u. J.J. Leyden: Congenital Herpes Simplex Virus Infections. Report of Three cases and Review of the Literature. Arch. of Dermatol., 115, 1329 (1979)

99) Horvath, P.: Rezidivierender Herpes simplex. Die Situation in den Vereinigten Staaten. Z. f. Hautkr., 52, 529 (1977)

100) Idris, I.: Neue Waffe gegen Virusleiden: Einsatz von Immunmodulatoren. In: Immunmodulatoren gegen Viren. Vortragsthema beim Intern Immunologenkongreß in Paris 1980, Sonderdruck Selecta, 11, 3 (1981)

101) Jiménez, J.M., L.G. Fuentes, C. Cordero u. G. Alfaro: Estudio seroepidemiológico del virus Herpes simplex tipo 2 en mujeres adultas de Costa Rica. Rev. Biol. Trop. (Costa Rica), 27, 207 (1979)

102) Johnson, A.O.K., L.S. Salimonu u. B.O. Osunkoya: Antibodies to Herpes virus hominis types 1 and 2 in malnourished Nigerian children. Arch. of Dis. in Childhood, 56, 45 (1981)

103) Jordan, J. u. M.W. Rytel: Detection of Herpes Simplex Virus (HSV) Type-1 IgG and IgM Antibodies by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Amer. J. of Clin. Pathol., 76, 467 (1981)

104) Jordan, M.C., G.W. Jordan, J.G. Stevens u. G. Miller: Latent Herpesviruses of Humans. Ann. of Internal Med., 100, 866 (1984)

105) Jørgensen, O.S., V.V. Goldschmidt u. B.F. Vestergaard: Herpes simplex virus (HSV) antibodies in child psychiatric patients and normal children. Acta Psychiatrica Scand., 66, 42 (1982)

106) Juel-Jensen, B.E.: Clinical spectrum of herpes simplex virus infections. Postgraduate Medical J., 49, 375 (1973)

107) Kalimo, K.O.K., J.A. Joronen u. V.K. Havu: Cell-Mediated Immunity Against Herpes Simplex Virus Envelope, Capsid, Excreted, and Crude Antigens. Infection and Immunity, 39, 24 (1983)

108) Kastrukoff, L.F., C. Long u.H. Koprowski: Herpes simplex Virus Immune System Interaction in a Murine Modell. In: The Human Herpesviruses. An Interdisciplinary Perspective. Hg. v. Nahmias, A.J., W.R. Dowdle u. R.F. Schinazi, New York/Oxford, 320 (1981)

109) Kawana, T. u. K. Yoshino: Estimation of Type-Specific Neutralizing Antibody to Herpes Simplex Virus Type 2 in Uterine Cervical Cancer Patients by a New Absorption Method. Microbiol. and Immunol., 24, 1163 (1980)

110) Kimmel, N., M.G. Friedman u. I. Sarov: Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for detection of herpes simplex virus-specific IgM antibodies. J. of Virol. Methods, 4, 219 (1982)

111) Klein, R.J.: The pathogenesis of acute, latent and recurrent herpes simplex virus infections. Arch. of Virol., 72, 143 (1982)

112) Klingelhöfer, J., H.W. Prange u. H.I. Schipper: Herpes simplex-Enzephalitis und Plasmozytom: Zufällige Koinzidenz oder kausale Verknüpfung? Nervenarzt, 55, 86 (1984)

113) Koenig, U.D., A. Haag, A. Lehmköster u. K.E. Schneweis: Seroepidemiologische Untersuchungen zur Frage des Kausalzusammenhangs zwischen der Herpes-genitalis-Infektion und der Entstehung des Kollumkarzinoms. Geburtshilfe u. Frauenheilkunde, 35, 909 (1975)

114) Kohl, S., E. Adam, D.O. Matson, R.H. Kaufman u. G.R. Dreesman: Kinetics of human antibody responses to primary genital herpes simplex virus infection. Intervirology, 18, 164 (1982)

115) Kohl, S. u. C.M. Moore: Human antibody-dependent cellular cytotoxicity and natural killer cytotoxicity to herpes simplex virus-infected autologous and allogeneic cells. Immunology, 48, 187 (1983)

116) Koprowski, H.: Possible Role of Herpes Virus in the Chronic DNS Diseases. In: Persistent Viruses. Hg. v. Stevens, J.G., G.J. Todaro u. C.F. Fox, Academic Press, New York/San Francisco/London, 691 (1978)

117) Kristensen, B.O., P.L. Andersen, B.F. Vestergaard u. H.M.K. Andersen: Herpesvirus antibodies and vascular complications in essential hypertension. Acta Medica Scand., 212, 375 (1982)

118) Kumari, T.V., J. Shanmugam, B. Prabha u. D.M. Vasudevan: Prevalence of antibodies against herpes simplex and adenovirus in oral und cervical cancer patients - a preliminary report. Indian J. Med. Res., 75, 590 (1982)

119) Kunkel, M., H. Oberender, K.H. Rätz, R. Hofmann, L. Gärtner u. H. Heise: Antikörper gegen Herpes-simplex-Virus Typ 2 bei Ehemännern von Frauen mit Zervixkarzinom. Z. f. d. Ges. Hyg. und ihre Grenzgebiete, 25, 597 (1979)

120) Kurtz,J.B.: Specific IgG and IgM antibody responses in herpes simplex virus infections. J. Med. Microbiol., 7, 333 (1974)

121) Laugier, P. u. M. Orusco: Herpès et zonas térébrants et récidivants au cours d'hémopathies (traitées par immunosuppresseurs). J. Med. Lyon, 53, 1105 (1972)

122) Lawman, M.J.P., B.T. Rouse, R.J. Courtney u. R.D. Walker: Cell-mediated immunity against herpes simplex induction of cytotoxic T lymphocytes. Infection and Immunity, 27, 133 (1980)

123) Lawman, M.J.P., R.J. Courtney, R. Eberle, P.A. Schaffer, M.K. O'Hara u. B.T. Rouse: Cell-mediated immunity to herpes simplex virus: specifity of cytotoxic T cells. Infection and Immunity, 30, 451 (1980)

124) Lehrich, J.R. u. B.G.W. Arnason: Histocompatibility types and viral antibodies. Arch. Neurol., 33, 404 (1976)

125) Libíková, H., J. Pogády, J. Rajcáni, I. Skodácek, F. Ciampor u. M. Kocisová: Latent herpesvirus hominis 1 in the central nervous system of psychotic patients. Acta Virologica (Prag), 23, 231 (1979)

126) Lindenschmidt, E.G.: Erfahrungen mit dem Enzymimmunoassay in der Serodiagnostik bei Infektionen mit Viren der Herpesgruppe. Immunität und Infektion, 9, 140 (1981)

127) Lippelt, H. u. J. Sölts-Szöts: Serologische Studien zum Herpes-simplex-Problem. Arch. f. d. ges. Virusforschung, 9, 127 (1959)

128) Longson, M.: Herpes encephalitis. In: Virus Diseases, Hg. v. Heath, R.B., Royal College of Physicians of London, Pitman Medical Publishing Co. Ltd., England, 73 (1979)

129) Lopez, C.: Resistance to herpes simplex virus-type 1 (HSV-1). Current Topics in Microbiol. and Immunol., 92, 15 (1981)

130) Luborsky, L., J. Mintz, V.J. Brightman u. A.H. Katcher: Herpes simplex virus and moods: a longitudinal study. J. of Psychosom. Res., 20, 543 (1976)

131) Luderschmidt, C. u. H.H. Wolff: Behandlung des Herpes Simplex Recidivans mit Levamisol. Der Hautarzt, 30, 21 (1979)

132) Lüleci, G., M. Sakizli, A. Günalp, J. Erkan u. D. Remzi: Herpes simplex type 2 neutralization antibodies in patients with cancers of urinary bladder, prostate, and cervix. J. of Surgical Oncology, 16, 327 (1981)

133) Lycke, E., R. Norrby u. B.-E. Roos: A serological study on mentally ill patients with particular reference to the prevalence of herpes virus infections. Brit. J. Psychiatry, 124 + Suppl., 273 (1974)

134) MacCallum, F.O., I.J. Chinn u. J.V.T. Gostling: Antibodies to Herpes simplex Virus in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Herpetic Encephalitis. J. of Medical Microbiol., 7, 325 (1974)

135) McCaughtry, M.L., G.S. Fleagle u. J.J. Docherty: Inapparent genital herpes simplex virus infection in college women. J. Med. Virol., 10, 283 (1982)

136) McDonald, A.D., M.C. Williams, R. West u. J. Stewart: Neutralizing antibodies to herpesvirus types 1 and 2 in Montreal women. Amer. J. of Epidem., 100, 124 (1974)

137) Maekawa, M., Y. Hino, R. Mori, Y. Hayashi u. H. Oda: Differentiation of herpes simplex virus type 1 and type 2 by intranuclear tubular structures in clinical infection. Microbiol. and Immunol., 25, 847 (1981)

138) Mann, D.R. u. M.D. Hilty: Antibody response to herpes simplex virus type 1 polypeptides and glycoproteins in primary and recurrent infection. Pediatric Res., 16, 176 (1982)

139) Marttila, R.J., U.K. Rinne, P. Halonen, D.L. Madden u. J.L. Sever: Herpesviruses and Parkinsonism. Herpes Simplex Virus Types 1 and 2, and Cytomegalovirus Antibodies in Serum and CSF. Arch. of Neurol., 38, 19 (1981)

140) Mayo, D.R.: Differentiation of herpes simplex virus types 1 and 2 by sensitivity to (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine. J. of Clin. Microbiol., 15, 733 (1982)

141) Mendis, L.N., J.M. Best, L. Senarath, J. Chiphanguri, B.F. Vestergaard u. J.E. Banatvala: A geographical study of antibodies to membrane antigens of HSV-2-infected cells and HSV-2-specific antibodies in patients with cervical cancer. Int. J. of Cancer, 28, 535 (1981)

142) Merigan, T.C.: Immunosuppression and Herpesviruses. In: The Human Herpesviruses. An Interdisciplinary Perspective. Hg. v. Nahmias, A.J., W.R. Dowdle u. R.F. Schinazi, New York/Oxford, 309 (1981)

143) Meyers, B.R., S.Z. Hirschman u. J.A. Axelrod: Current patterns of infection in multiple myeloma. Amer. J. Med., 52, 87 (1972)

144) Meyers, J.D., N. Flournoy u. E.D. Thomas: Infection with herpes simplex virus and cell-mediated immunity after marrow transplant. J. of Infect. Diseases, 142, 338 (1980)

145) Michel, P.J., J. Cretin, P. Coeur, R. Monnet, C. Vacheron u. M. Lestaevel: Herpès récidivant avec adénopathies exceptionnellement volumineuses révélateur d'une leucémie lymphoïde chronique. Lyon Médical, 222, 840 (1969)

146) Miller, D.G.: Patterns of immunological deficiency in lymphomas and leukemias. Ann. Inter. Med., 57, 703 (1962)

147) Mindel, A., M.W. Adler, S. Sutherland u. A.P. Fiddian: Intravenous Acyclovir Treatment for Primary Genital Herpes. Lancet, I/8274, 697 (1982)

148) Mintz, L., W.L. Drew, R. Hoo, T.N. Fuiley: Age-dependent resistance of human alveolar macrophages to herpes simplex virus. Infection and Immunity, 28, 417 (1980)

149) Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), Hg. v. Centers for Disease Control, Atlanta, 30/54 (1982)

150) Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR): Genital herpes infection - United States, 1966-1979, Hg. v. Centers for Disease Control, Atlanta, 31/11 (1982)

151) Montefiore, D., A.O. Sogbetun u. C.N. Anong: Herpesvirus hominis type 2 infection in Ibadan. Problem of non-venereal transmission. Br. J. of Vener. Dis., 56, 49 (1980)

152) Moreschi, G.I. u. F.A. Ennis: Prevention of Herpes Simplex Virus Infections. In: The Human Herpesviruses. An Interdisciplinary Perspective. Hg. v. Nahmias, A.J., W.R. Dowdle u. R.F. Schinazi, New York/Oxford, 441 (1981)

153) Morison, W.L.: Herpes simplex and herpes zoster in neoplasia (Letter). Lancet, I/1293, 22 (1974)

154) Morison, W.L.: Viral warts, herpes simplex and herpes zoster in patients with secondary immune dificiencies and neoplasms. Br. J. of Dermatol., 92, 625 (1975)

155) Moser, H., F. Behrens, R. Ziegelmaier, J. Hilfenhaus u. R. Mauler: Correlation of herpes simplex virus antibody titers and specific lymphocyte stimulation in adult blood donors. J. of Clin. Microbiol., 13, 36 (1981)

156) Muller, S.A., E.C. Hermann Jr. u. R.K. Winkelmann: Herpes simplex infections in hematologic malignancies. Amer. J. Med., 52, 102 (1972)

157) Nahmias, A.J., W.E. Josey, Z.M. Naib, C.F. Luce u. A. Duffey: Antibodies to herpesvirus hominis types 1 and 2 in humans. I; Patients with Genital herpetic Infections. Amer. J. Epidem., 91, 539 (1970)

158) Nahmias, A.J., W.E. Josey, Z.M. Naib, C.F. Luce u. B.A. Guest: Antibodies to herpesvirus types 1 and 2 in humans. II; Women with cervical cancer. Amer. J. Epidem., 91, 547 (1970)

159) Nahmias, A.J., W.E. Josey, Z.M. Naib, M.G. Freeman, R.J. Fernandez u. J.H. Wheeler: Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection. Amer. J. Obstetrics and Gynecol., 110, 825 (1971)

160) Nahmias, A.J. u. B. Roizman: Infection with herpes-simplex virus 1 and 2. N. Engl. J. of Med., 289, Part I: 667, Part II: 719, Part III: 781 (1973)

161) Nahmias, A.J., Z.M. Naib u. W.E. Josey: Epidemiological studies relating genital herpetic infection to cervical carcinoma. Cancer Research, 34, 1111 (1974)

162) Nahmias, A.J., J. Dannenbarger, C. Wickliffe u. J. Muther: Clinical Aspects of Infection with Herpes Simplex Viruses 1 and 2. In: The Human Herpesviruses. An Interdisciplinary Perspective. Hg. v. Nahmias, A.J., W.R. Dowdle u. R.F. Schinazi, New York/Oxford, 3 (1981)

163) Nahmias, A.J. u. E. Josey: Herpes Simplex Viruses 1 and 2. In: Viral Infections of Humans. Epidemiology and Control. Hg. v. Evans, A.S., New York/London, 2. Ausgabe, 351 (1982)

164) Najem, S.N., I.G. Barton, L.S. Al-Omar u. C.W. Potter: Antibody to Herpesvirus hominis in patients with carcinoma of the cervix. Br. J. Exper. Pathol., 63, 485 (1982)

165) Naraqi, S., G.G. Jackson, O. Jonasson u. H.M. Yamashiroya: Prospective study of prevalence, incidence, and source of herpesvirus infections in patients with renal allografts. J. Infect. Dis., 136, 531 (1977)

166) Nastac, E., E. Predescu, M. Stoian, V. Arnaudova u. S. Simeonov: Serological investigations in human uterine cancer. Revue Roumaine de Médicine - Virologie, 30, 25 (1979)

167) Neils, R.E., M.P. Dailey, R.A. Ginsberg u. T.J. Russell: Chronic herpes simplex in a patient with leukemia treated with parenteral vidarabine. Arch. Dermatol., 115, 1449 (1979)

168) Ng, A.B.P., J.W. Reagan u. S.S.C. Yen: Herpes genitalis. Obstet. and Gynec., 36, 645 (1970)

169) Nishimura, K., A. Nagamoto u. M. Igarashi: Extensive skin manifestations of herpesvirus infection in an acute leukemic child. Pediatrics, 49, 294 (1972)

170) Ohashi, M. u. Y. Ozaki: Studies on the neutralizing antibody to herpes simplex virus. II: Quantitative analysis of type specific antibodies in rabbits immunized with both types of virus. Arch. of Virology, 69, 105 (1981)

171) dies.: Studies on the neutralizing antibody to herpes simplex virus. III: Detection of type-specific antibody by slow-reacting complement-requiring neutralizing antibody assay. Microbiol. and Immunol., 26, 569 (1982)

172) O'Meara, A. u. I.B. Hillary: Acyclovir in the management of herpes virus infections in immunosuppressed children. Irish J. of Med. Science, 150, 73 (1981)

173) Openshaw, H., T. Sekizawa, C. Wohlenberg u. A.L. Notkins: The Role of Immunity in Latency and Reactivation of Herpes Simplex Viruses. In: The Human Herpesviruses. An Interdisciplinary Perspective. Hg. v. Nahmias, A.J., W.R. Dowdle u. R.F. Schinazi, New York/Oxford, 289 (1981)

174) Openshaw, H. u. H.E. Bennett: Recurrence of herpes simplex virus after dental extraction. J. of Inf. Dis., 146, 707 (1982)

175) Osborne, N.G., L. Grubin u. L. Pratson: Vaginitis in sexually active women: relationship to nine sexually transmitted organisms. Amer. J. of Obstet. and Gynecol., 142, 962 (1982)

176) Pass, R.F., R.J. Whitley, J.D. Whelchel, A.G. Diethelm, D.W. Reynolds u. C.A. Alford: Identification of patients with increased risk of infection with herpes simplex virus after renal transplantation. J. of Inf. Dis., 140, 487 (1979)

177) Pazin, G.J., J.A. Armstrong, Man Tai Lam, G.C. Tarr, P.J. Jaunetta u. Monto Ho: Prevention of reactivated herpes simplex infection by human leukocyte interferon after operation on the trigeminal root. N. Engl. J. of Med., 301, 225 (1979)

178) Pereira, L., E. Cassai, R.W. Honess, B. Roizman, M. Terni u. A.J. Nahmias: Variability in the structural polypeptides of herpes simplex virus 1 strains: Potential application in molecular epidemiology. Infection and Immunity, 13, 211 (1976)

179) Pereira, L., D.V. Dondero, D. Gallo, V. Devlin u. J.D. Woodie: Serological Analysis of Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 with Monoclonal Antibodies. Infection and Immunity, 35, 363 (1982)

180) Petersen, E.E., J.F. Böcker, I. Fürmaier u. H.G. Hillemans: Herpes Simplex Virus Typ 2: seine Verbreitung und seine Beziehung zum Cervix-Carcinom. Dtsche. Med. W'schr., 97, 1936 (1972)

181) Prakash, S.S. u. P. Seth: Evaluation of indirect hemagglutination and its inhibition in the differentiation between antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2 for seroepidemiologic studies: use of a II/I index threshold of 85 and an assay of type-specific antibodies. J. of Infect. Dis., 139, 524 (1979)

182) Prentice, H.G. u. I.M. Hann: Studies in the prophylaxis of herpes infections in severely immunocompromised patients using acyclovir. Schweiz. Med. W'schr., Suppl. 14, 26 (1983)

183) Raab, W.: Spezifische und unspezifische Immunstimulation bei Herpes simplex rezidivans. Z. f. Hautkr., 52, 565 (1977)

184) Rand, K.H., L.E. Rasmussen, R.B. Pollard, A. Arvin u. T.C. Merigan: Cellular immunity and herpesvirus infections in cardiac-transplant patients. N. Engl. J. of Med., 296, 1372 (1977)

185) Rapp, F.: Herpesviruses, venereal disease, and cancer. Amer. Scientist, 66, 670 (1978)

186) Rasmussen, A.T., J.T. Marsli u. N.Q. Brill: Increased Susceptibility to Herpes Simplex in Mice Subjected to Avoidance-Learning Stress of Restraint. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 96, 183 (1957)

187) Rasmussen, L.E., G.W. Jordan, D.A. Stevens u. T.C. Merigan: Lymphocyte Interferon Production and Transformation after Herpes Simplex Infections in Humans. J. of Immunol., 112, 728 (1974)

188) Ratner, J.J. u. K.O. Smith: Serum antibodies to herpes simplex virus type 1 during active oral herpes infection. Infection and Immunity, 27, 113 (1980)

189) Ratner, J.J., B.A. Sanford u. K.O. Smith: A serological study of herpes simplex virus type 1 antibody over a 13-year period. Dermatologica, 161, 227 (1980)

190) Rauh, J.C., R.R. Brookman u. G.M. Schiff: Genital viral surveillance among sexually active adolescent girls. J. of Pediatrics, 90, 844 (1977)

191) Rawls, W.E., W.A.F. Tompkins u. J.L. Melnick: The association of Herpes-virus type 2 and carcinoma of the uterine cervix. Amer. J. of Epidem., 89, 547 (1969)

192) Rawls, W.E. u. J. Campione-Piccardo: Epidemiology of Herpes Simplex Virus Type 1 and 2 Infections. In: The Human Herpesviruses. An Interdisciplinary Perspective. Hg. v. Nahmias, A.J., W.R. Dowdle u. R.F. Schinazi, New York/Oxford, 137 (1981)

193) Rector, I.T., R.N. Lausch u. J.E. Oakes: Use of Monoclonal Antibodies for Analysis of Antibody-Dependent Immunity to Ocular Herpes Simplex Virus Type 1 Infection. Infection and Immunity, 38, 168 (1982)

194) Reeves, W.C., L. Corey, H.G. Adams, L.A. Vontver u. K.K. Holmes: Risk of recurrence after first episodes of genital herpes. Relation to HSV type and antibody response. N. Engl. J. of Med., 305, 315 (1981)

195) Remy, W., G. Antoniadis, H. Bockendahl u. B. Remy: Antikörper-Verläufe bei Patienten mit rezidivierenden Herpes Simplex-Virus-Infektionen unter Vakzinationen mit hitzeinaktivierten Herpes Viren. Z. f. Hautkr., 51, 103 (1976)

196) Richman, D.D., P.H. Cleveland u. M.N. Oxman: A rapid enzyme immunofiltration technique using monoclonal antibodies to serotype herpes simplex virus. J. Med. Virol., 9, 299 (1982)

197) Rodrigues, M.C., R.P. de Souza Carvalho u. R.G. Baruzzi: Pesquisa de anticorpos neutralizantes contra o virus do herpes simples em indios do alto Xingu, Brasil central. Rev. Inst. Med. Trop. de Sao Paulo, 15, 20 (1973)

198) Roizman, B. u. T. Buchman: The molecular epidemiology of herpes simplex viruses. Hospital Practice, 14, 95 (1979)

199) Rosen, P. u. S.I. Hajdu: Visceral herpesviruses infections in patients with cancer. Amer. J. Clin. Pathol., 56, 459 (1971)

200) Rosenberg, G.L., R. Snyderman u. A.L. Notkins: Production of Chemotactic Factor and Lymphotoxin by Human Leukocytes Stimulated with Herpes Simplex Virus. Infection and Immunity, 10, 111 (1974)

201) Rouse, B.T., M.J.P. Lawman u. P.T. Naylor: Cytotoxic T Lymphocyte Responses Against Herpes Simplex Virus Type 1. In: The Human Herpesviruses. An Interdisciplinary Perspective. Hg. v. Nahmias, A.J., W.R. Dowdle u. R.F. Schinazi, New York/Oxford, 330 (1981)

202) Rowe, N.H., C.S. Heine u. C.J. Kowalski: Herpetic whitlow: an occupational disease of practicing dentists. J. of the Amer. Dental Ass., 105, 471 (1982)

203) Rühl, U.: Was leistet die Komplementbindungsreaktion auf Herpes simplex bei der Diagnose einer Herpesinfektion. Dissertation an der Mediz. Fakultät der Freien Universität Berlin (1968)

204) Ruffault, A. u. B. Fauconnier: Précocité de L'isolement du virus Herpétique dans la salive de malades immunodéprimés, antérieurement infectés. Pathologie-Biologie (Paris), 24, 37 (1976)

205) Runne, U.: Chronisch persistierender cutaner Herpes simplex bei chronischer myeloischer Leukämie und Antikörpermangelsyndrom. Z. f. Hautkr., 50, 815 (1975)

206) Russell, A.S.: Cell-mediated immunity to herpes virus in man. Amer. J. of Clin. Pathol., 60, 826 (1973)

207) Russell, A.S. u. J. Schlaut: Association of HLA-A 1 antigen and susceptibility to cold sores. Arch. of Dermatol., 113, 1721 (1977)

208) Sawanobori, S.: Seroepidemiological study of herpes simplex virus infection. I: Age distribution of the neutralizing and complement fixing antibody to herpes simplex virus (type 1). Acta Paediatrica Japonica, 14, 11 (1972)

209) Schieferstein, G., W. Adam, J. Dethlefs, P. Sadowski u. F. Freudlsperger: Herpesvirus-hominis-Erkrankungen. Gefahren einer zytostatischen und immunsuppressiven Therapie. Dtsche. Med. W'schr., 103, 1521 (1978)

210) Schilt, U. u. A. Krebs: Diagnostische Möglichkeiten für Herpes-simplex-Virusinfektionen. Dermatologica, 161, 378 (1980)

211) Schimpff, S.C.: Infections in the Compromised Host. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Hg. v. Mandell, L.G., R.G. Douglas Jr. u. J.E. Bennett, New York/Chichester/Brisbane/Toronto, Vol. II, 2257 (1979)

212) ders.: Infections in Patients with Acute Leukemia. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Hg. v. Mandell, L.G., R.G. Douglas Jr. u. J.E. Bennett, New York/Chichester/Brisbane/Toronto, Vol. II, 2263 (1979)

213) ders.: Infections in Patients with Lymphoma and Myeloma. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Hg. v. Mandell, L.G., R.G. Douglas Jr. u. J.E. Bennett, New York/Chichester/Brisbane/Toronto, Vol. II, 2278 (1979)

214) Schneweis, K.E.: Serologische Untersuchungen zur Typendifferenzierung des Herpesvirus hominis. Z. Immunitätsforschung Exp. Ther., 124, 24 (1962)

215) ders.: Die Typen 1 und 2 des Herpes-simplex-Virus bei verschiedenen Krankheitsbildern. Dtsche. Med. W'schr., 92, 2313 (1967)

216) Schwartz, J., W.O. Whetsell u. T.S. Elizan: Latent Herpes simplex virus infection of Mice. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 37, 45 (1978)

217) Scriba, M.: Stimulation of Peripheral Blood Lymphocytes by Herpes Simplex in Vitro. Infection and Immunity, 10, 430 (1974)

218) Segal, A.L., A.H. Katcher, V.J. Brightman u. M.F. Miller: Recurrent herpes labialis, recurrent aphthous ulcers, and the menstrual cycle. J. of Dental Res., 53, 797 (1974)

219) Sekizawa, T., H. Openshaw, C. Wohlenberg u. A.L. Notkins: Latency of herpes simplex virus in absence of neutralizing antibody: model for reactivation. Science, 210, No. 4473, 1026 (1980)

220) Seth, P., K.R. Sundaram, J.C. Samantaray u. S.S. Prakash: Seroepidemiologic study of herpes simplex virus type 1 and 2 in Delhi. Indian J. Med. Res., 73, 475 (1981)

221) Shaw, R.K., C. Szwed, D.R. Boggs, J.L. Fahey, E. Frei, E. Morrison u. J.P. Utz: Infection and immunity in chronic lymphocytic leukemia. Arch. Internal Med., 106, 467 (1960)

222) Sheridan, J.F., A.D. Donnenberg, L. Aurelian u. D.J. Elpern: Immunity to herpes simplex virus type 2. IV: Impaired lymphokine production during recrudescence correlates with an imbalance in T lymphocyte subsets. J. of Immunol., 129, 326 (1982)

223) Shillitoe, E.J., D. Greenspan, J.S. Greenspan u. S. Silverman: Immunoglobulin class of antibody to herpes simplex virus in patients with oral cancer. Cancer, 51, 65 (1983)

224) Ship, I.I., A.L. Morris, R.T. Durocher u. L.W. Burket: Recurrent Apthous Ulcerations und Recurrent Herpes Labialis in a Professional School Student Population. Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology, Part I: 13, 1191 (1960)
Part II: 13, 1317 (1960)
Part III: 13, 1438 (1960)
Part IV: 14, 30 (1961)

225) Ship, I.I., M.F. Miller u. C. Ram: A Retrospective Study of Recurrent Herpes Labialis (RHL) in an Professional Population, 1958-1971. Oral Surgery, 44, 723 (1977)

226) Shore, S.L. u. P.M. Feorino: Immunology of Primary Herpesvirus Infections in Humans. In: The Human Herpesviruses. An Interdisciplinary Perspective. Hg. v. Nahmias, A.J., W.R. Dowdle u. R.F. Schinazi, New York/Oxford, 267, 1981

227) Showalter, S.D., M. Zweig u. B. Hampar: Monoclonal antibodies to herpes simplex virus type 1 proteins, including the immediate-early protein ICP 4. Infection and Immunity, 34, 684 (1981)

228) Siegal, F.P., C. Lopez, G.S. Hammer, A.E. Brown, S.J. Kornfeld, J. Gold, J. Hassett, S.Z. Hirschmann, C. Cunningham-Rundles, B.R. Adelsberg, D.M. Parham, M. Siegal, S. Cunningsham-Rundles u. D. Armstrong: Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. N. Engl. J. of Med., 305, 1439 (1981)

229) de Silva, C.M., P.R. Mortimer, D.P. Casemore u. J.E. Crallem: Serum immunoglobulins in herpes virus infections (Letter). Brit. Med. J. 2, No. 5963, 138 (1975)

230) Sköldenberg, B., K. Kalimo, A. Carlström, M. Forsgren u. P. Halonen: Herpes simplex encephalitis: A serological follow-up study. Acta Neurol. Scand., 63, 273 (1981)

231) Smith, I.W., J.F. Peutherer u. F.O. MacCallum: The incidence of herpesvirus hominis antibody in the population. J. Hygiene, 65, 395 (1967)

232) Söltz-Szöts, J.: Zur Serologie des Herpes simplex. Arch. klin. u. exper. Dermatol., 209, 121 (1959)

233) Söltz-Szöts, J.: Therapie der Viruserkrankungen der Haut. Der Hautarzt, Suppl. 1, 111 (1976)

234) Söltz-Szöts, J. u. D. Fanta: Therapeutic aspects of herpes genitalis. A short review. Br. J. Vener. Dis., 55, 123 (1979)

235) Söltz-Szöts, J. u. D. Fanta: Viruskrankheiten der Haut. In: Dermatologie in Praxis und Klinik. Band II, hg. v. Korting, G.W., Stuttgart, 18.167 (1980)

236) Sprecher, S. u. R. Cappel: Association of Herpesviruses with Arteriosclerosis and Neuropsychiatric Disorders. In: The Human Herpesviruses. An Interdisciplinary Perspective. Hg. v. Nahmias, A.J., W.R. Dowdle u. R.F. Schinazi, New York/Oxford, 45 (1981)

237) Spruance, S.L., C.A. Golden, E.R. Kern, M.E. Katz u. F. Chow: Typing of herpes simplex virus with type-specific human immunoglobulin M in an indirect immunofluorescence assay. J. Clin. Microbiol., 15, 265 (1982)

238) Stalder, H.: Herpesinfektionen bei immunsupprimierten Patienten. Therap. Umsch., 39, 675 (1982)

239) Stalker, W.H.: Facial neuralgia associated with recurrent herpes simplex. Oral Surgery, Oral Med., Oral Pathol., 49, 502 (1980)

240) Steele, R.W., D.J. Marmer u. R.E. Keeney: Comparative in vitro immunotoxicology of acyclovir and other antiviral agents. Infection and Immunity, 28, 957 (1980)

241) Steigleder, G.K.: Taschenatlas der Dermatologie. Stuttgart/New York, (1981)

242) Stern, H., S.D. Elek, D.M. Millar u. H.F. Anderson: Herpetic whitlow. A form of cross infection in hospitals. Lancet, 2, 871 (1959)

243) St.Geme Jr., J.W. , J.T. Prince, B.A. Burke, R.A. Good u. W. Krivit: Impaired cellular resistance to herpes simplex virus in Wiskott-Aldrich Syndrome. N. Engl. J. of Med., 273, 229 (1965)

244) Stroud, G.M.: Recurrent herpes simplex and steroid dosage. Arch. Derm., 84, 396 (1961)

245) Tai Lam, M., G.J. Pazin, J.A. Armstrong u. Monto Ho: Herpes simplex infection in acute myelogenous leukemia and other hematologic malignancies: a prospective study. Cancer, 48, 2168 (1981)

246) Tan, D.S. u. H. Stern: A serological study of cytomegalovirus and herpes simplex virus infections in Peninsular Malaysia. Bull. of the WHO, 59, 909 (1981)

247) Tantivanich, S. u. S. Tharavanij: Prevalence of genital herpesvirus infection in Thai women. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health, 11, 126 (1980)

248) Tarro, G., G. Flaminio, S. Matura, C. Esposito u. R. Cocciara: Further studies on an immunoenzymatic assay for herpes simplex virus tumor-associated antigen. Clin. Immunol. and Immunopathol., 25, 126 (1982)

249) Templeton, A.C.: Generalized herpes simplex in malnourished children. J. Clin. Path., 23, 24 (1970)

250) Thin, R.N., J.M. Nabarro, J.D. Parker u. A.P. Fiddian: Topical acyclovir in the treatment of initial genital herpes. Br. J. Vener. Dis., 59, 116 (1983)

251) Thong, Y.H., M.M. Vincent, S.A. Hensen, D.A. Fuccillo, M. Rola-Pleszczynski u. J.A. Bellanti: Depressed specific cell-mediated immunity to Herpes simplex virus type 1 in patients with recurrent herpes labiales. Infection and Immunity, 12, 76 (1975)

252) Made-to-Order Vaccines. Preventing herpes and other ills by scrambling DNA. TIME-No. 44 v. 31.10.83, 38

253) Ultman, J.E., W. Fish, E. Osserman u. A. Gellhorn: The Clinical implications of Hypogammaglobulinemia in Patients with chronic Lymphocytic Leukemia and Lymphocytic Lymphosarcoma. Ann. of Intern. Med., 51, 501 (1959)

254) Vahlne, A., S. Edström, P. Arstila, M. Beran, L. Ejnell, O. Nylén u. E. Lycke: Bell's Palsy and Herpes Simplex Virus. Arch. of Otolaryngology, 107, 79 (1981)

255) Vandvik, B., F. Vartdal u. E. Norrby: Herpes simplex virus encephalitis: intrathecal synthesis of oligoclonal virus-specific IgG, IgA and IgM antibodies. J. Neurol., 228, 25 (1982)

256) Vestergaard, B.F. u. P.C. Grauballe: ELISA for herpes simplex virus (HSV) type-specific antibodies in human sera using HSV type 1 and type 2 polyspecific antigens blocked with type-heterologous rabbit antibodies. Acta Pathol. Microbiol. Scand. (Section Microbiol.), 87, 261 (1979)

257) Vestergaard, B.F. u. I.J. Rune: Type-specific herpes-simplex-virus-antibodies in patients with recurrent duodenal ulcer. Lancet, 1, No. 8181, 1273 (1980)

258) Vestergaard, B.F. u. O. Jensen: Diagnosis and Typing of Herpes Simplex Virus in Clinical Specimens by the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). In: The Human Herpesviruses. An Interdisciplinary Perspective. Hg. v. Nahmias, A.J., W.R. Dowdle u. R.F. Schinazi, New York/Oxford, 391 (1981)

259) Vivell, O., W.H. Hitzig u. H.J. Cremer: Zur Klinik, Diagnose und Epidemiologie der Herpes simplex-Infektionen. Helvet. Paediatr. Acta, 12, 127 (1957)

260) Vonderheid, E.C., H.J. Milstein, K.D. Thompson u. B.C. Wu: Chronic Herpes Simplex Infection in Cutaneous T-Cell Lymphomas. Arch. Dermatol., 116, 1018 (1980)

261) Wade, J.C., B. Newton, N. Flournoy u. J.D. Meyers: Oral acyclovir for prevention of herpes simplex virus reactivation after marrow transplantation. Ann. Internal Med., 100, 823 (1984)

262) Warren, K.G., Z. Wroblewska, H. Okabe, S.M. Brown, D.H. Gilden, H. Koprowski, L.B. Rorke, J. Subak-Sharpe u. T. Yonezawa: Virology and Histopathology of the Trigeminal Ganglia of Americans and Japanese. Canadian J. of Neurol. Sciences, 5, 425 (1978)

263) Warren, K.G., M. Devlin, D.H. Gilden, Z. Wroblewska, H. Koprowski, S.M. Brown u. J. Subak-Sharpe: Herpes simplex virus latency in papients with multiple sclerosis, lymphoma and normal humans. Intern. Agency for Res. of Cancer (Lyon) Sci. Publ., 24, 765 (1978)

264) Wassilew, S.W. u. I. Koch: Der Lymphozytentransformationstest bei Patienten mit rezidivierenden Herpes simplex hominis-Erkrankungen. Arch. Dermatological Res., 262, 267 (1978)

265) Wassilew, S.W.: Immuntherapie von rezidivierenden Herpes-Simplex-Erkrankungen. Der Hautarzt, 30, 287 (1979)

266) Wassilew, S.W. u. T. Nasemann: Neue Aspekte bei Herpes-simplex-Virus-Infektionen. Z. f. Hautkr., 57, 11 (1982)

267) Weekly Epidemiological Record. Hg. v. WHO, Genf, 58, 213 u. 216 (1983)

268) Weitgasser, H.: Kontrollierte klinische Studie mit den Herpes-Antigenen LUPIDON® H und LUPIDON® G. Z. f. Hautkr., 52, 625 (1977)

269) Wentworth, B.B. u. E.R. Alexander: Seroepidemiology of Infections Due to Members of the Herpesvirus Group. Amer. J. of Epidem., 94, 496 (1971)

270) Whitley, R.J., A.J. Nahmias, A.M. Visintine, C.L. Fleming u. C.A. Alford: The natural history of herpes simplex virus infection of mother and newborn. Pediatrics, 66, 489 (1980)

271) Wigdahl, B.L., A.C. Scheck, E. Clercq u. F. Rapp: High efficiency latency and activation of herpes simplex virus in human cells. Science, 217, No. 4565, 1145 (1982)

272) Wildy, P., H.J. Field u. A.A. Nash: Classical Herpes Latency Revisited. In: Virus Persistence. Hg. v. Mahy, B.W.J., A.C. Minson u. G.K. Darby, Cambridge University Press, 133 (1982)

273) Willmott, F.E. u. H.J. Mair: Genital herpesvirus infection in women attending a venereal diseases clinic. Br. J. Vener. Dis., 54, 341 (1978)

274) Wilton, J.M.A., L. Ivanyi u. T. Lehner: Cellmediated immunity in herpesvirus hominis infections. Br. Med. J., 1, 723 (1972)

275) Winkler, K.: Herpes simplex Encephalitis bei einem Frühgeborenen mit völligem Fehlen des Immunglobulins IgA. M'schr. f. Kinderheilkunde, 117, 87 (1969)

276) Wyler, R.: Interferon und Herpes. Z. f. Hautkr., 52, 533 (1977)

277) Yoshino, K., S. Taniguchi, R. Furuse, T. Nojima, R. Fujii, M. Minamitani, R. Tada u. H. Kubota: A serological survey for antibodies against herpes simplex virus with special reference to comparatively heat-labile complement-fixing antibodies. Jap. J. of Med. Science and Biol., 15, 235 (1962)

278) Zheng, Z.M., D.R. Mayo u. G.D. Hsiung: Comparison of biological, biochemical, immunological, and immunochemical techniques for typing herpes simplex virus isolates. J. Clin. Microbiol., 17, 396 (1983)

279) Zweerink, H.J. u. L.W. Stanton: Immune response to herpes simplex virus infections. Virus-specific antibodies in sera from patients with recurrent facial infections. Infection and Immunity, 31, 624 (1981)

280) Zweerink, H.J. u. L. Corey: Virus-specific Antibodies in Sera from Patients with Genital Herpes Simplex Virus Infection. Infection and Immunity, 37, 413 (1982)

8. Anhang

8.1. Fragebogen

Untersuchung zur Verbreitung von Antikörpern gegen das Herpes simplex-Virus

Anamnese

Datum:

Name:
Adresse:
Geburtsdatum:
Geschlecht:

Familienstand:
Kinder:
Beruf:

Krankheiten:
Kinderkrankheiten:
Operationen:
Bluttransfusionen:
Unfälle, Vergiftungen:
Meningitis/Encephalitis:
Ekzem:
Diabetes:
Sonstiges:
Medikamente (insbes. Kortikosteroide, Zytostatika):
Jetzige Diagnose:

Herpesspezifische Anamnese:

1) Hautkrankheiten mit Bläschen in Gruppen angeordnet
   a) im Lippen-Nase-Bereich?
   b) am Auge?
   c) im Genitalbereich?
   d) Sonstwo?

2) Genaue Symptome:

3) Diagnose als Herpes?
   a) klinisch?
   b) durch Virus-Nachweis?
   c) durch Ak-Titer-Anstieg?

4) Erstes Auftreten? Wo?

5) Mehrmaliges Auftreten?
   Wie oft? Wo?

6) Auftreten in welchem Zusammenhang, z.B.
   starke Sonnenbestrahlung
   Fieber
   emotionelle Erregung/Streß
   bei Frauen: Menstruation
   Medikamenteneinnahme

7) Welche Therapie?

Aus Untersuchungsbefunden und Krankenakte wurden KBR-Titer, Labordaten und weitere Angaben zu Erkrankungen und Therapie entnommen.

8.2. Freinamen von Zytostatika, Normbereiche von Laborwerten, Abkürzungen

Freinamen von Zytostatika:

Handelsname:	Freiname:
Adriblastin®	Doxorubicin (Adriamycin)
Alexan®	Cytarabin
Alkeran®	Melphalan
Daunoblastin®	Daunorubicin
Endoxan®	Cyclophosphamid
Fluoro-Uracil®	5-Fluoro-Uracil
Ixoten®	Trofosphamid
Leukeran®	Chlorambucil
Myelobromal®	Mitobronitol
Myleran®	Busulfan
Natulan®	Procarbazin
Thioguanin®	6-Thioguanin
Vincristin®	Vincristin

Normbereiche von Laborwerten:

Gamma-Globulin-Anteil: 11 - 19%

Immunglobulin (Ig) G: 800 - 1800 mg/dl

" A: 90 - 450 mg/dl

" M: 70 - 350 mg/dl

Kreatinin: 0,6 - 1,3 mg/dl

Abkürzungen:

BCG: Bacillus-Calmette-Guérin

DNS: Desoxyribonucleinsäure

Fab: antigenbindendes Fragment der Immunglobuline

Fc: complementbindendes Fragment der Immunglobuline

HSV: Herpes simplex-Virus

IgG, IgA, IgM: Immunglobulin der Klasse G, A, M

KBR: Komplementbindungsreaktion

8.3. Statistische Berechnungen

Vier-Felder-Test Nr. 1: Verteilung von anti-HSV-Antikörpern nach Alter in der Testgruppe (1 KBR, Daten aus Tab. 8)

Alter	Antikörper negativ		positiv		Summe	
30-69 Jahre		10		35		45
	e	9.562	e	35.437		
	→	22.22%	→	77.78%		
	↕	58.82%	↕	55.56%	↕	56.25%
	♦	12.50%	♦	43.75%		
70-89 Jahre		7		28		35
	e	7.437	e	27.562		
	→	20.00%	→	80.00%		
	↕	41.18%	↕	44.44%	↕	43.75%
	♦	8.75%	♦	35.00%		
Summe		17		63		80
	→	21.25%	→	78.75%		

Chi-Quadrat-Test (mit Yates-Korrektur):

Chi-Quadrat = 0.0011 P(ChiQ) = 0.97102

Resultat: Kein signifikanter Unterschied in der Verteilung Antikörper-positiver Seren in bezug auf das Alter innerhalb der Testgruppe ($p > 0,05$).

Vier-Felder-Test Nr. 2: Verteilung von anti-HSV-Antikörpern nach Alter in der Kontrollgruppe (1 KBR, Daten aus Tab. 16)

Alter	Antikörper negativ		Antikörper positiv		Summe	
50-69 Jahre	33		39		72	
	e	39.272	e	32.727		
	→	45.83%	→	54.17%		
	↕	55.00%	↕	78.00%	↕	65.45%
	♦	30.00%	♦	35.45%		
70-89 Jahre	27		11		38	
	e	20.727	e	17.272		
	→	71.05%	→	28.95%		
	↕	45.00%	↕	22.00%	↕	34.55%
	♦	24.55%	♦	10.00%		
Summe	60		50		110	
	→	54.55%	→	45.45%		

Chi-Quadrat-Test (mit Yates-Korrektur):

Chi-Quadrat = 5.4038 P(ChiQ) = 0.01910

Resultat: Die 50-69 Jahre alten sind signifikant häufiger seropositiv als die 70-89jährigen Probanden in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$).

Vier-Felder-Test Nr. 3: Verteilung von anti-HSV-Antikörpern nach Geschlecht in der Testgruppe (1 KBR, Daten aus Tab. 9)

Geschlecht	Antikörper negativ	Antikörper positiv	Summe
weiblich	8 e 7.650 → 22.22% ↕ 47.06% ♦ 10.00%	28 e 28.350 → 77.78% ↕ 44.44% ♦ 35.00%	36 ↕ 45.00%
männlich	9 e 9.350 → 20.45% ↕ 52.94% ♦ 11.25%	35 e 34.650 → 79.55% ↕ 55.56% ♦ 43.75%	44 ↕ 55.00%
Summe	17 → 21.25%	63 → 78.75%	80

Chi-Quadrat-Test (mit Yates-Korrektur):

Chi-Quadrat = 0.0067 P(ChiQ) = 0.93196

Resultat: Kein signifikanter Unterschied in der Verteilung positiver Seren nach dem Geschlecht in der Testgruppe ($p > 0,05$).

Vier-Felder-Test Nr. 4: Verteilung von anti-HSV-Antikörpern nach Geschlecht in der Kontrollgruppe (1 KBR, Daten aus Tab. 17)

Geschlecht	Antikörper negativ		positiv		Summe	
weiblich	29		23			52
	e	52.818	e	28.181		
	→	62.90%	→	37.10%		
	↕	65.00%	↕	46.00%	↕	56.36%
	♦	35.45%	♦	20.91%		
männlich	21		27			48
	e	26.181	e	21.818		
	→	43.75%	→	56.25%		
	↕	35.00%	↕	54.00%	↕	43.64%
	♦	19.09%	♦	24.55%		
Summe	60		50			110
	→	54.55%	→	45.45%		

Chi-Quadrat-Test (mit Yates-Korrektur):

Chi-Quadrat = 3.2677 P(Chi0) = 0.06706

Resultat: Kein signifikanter Unterschied in der Verteilung positiver Seren nach dem Geschlecht in der Kontrollgruppe ($p > 0,05$).

Vier-Felder-Test Nr. 5: Verteilung der Herpes-Anamnesen unter den Personen mit anti-HSV-Antikörpern nach Geschlecht in der Testgruppe (KBR 1 und 2, Daten aus Tab. 9 und 11)

Anti-HSV-Antikörper positiv	Anamnese positiv	Anamnese negativ	Summe
weiblich	9 *	21	30
	e 8.571	e 21.428	
	→ 30.00%	→ 70.00%	
	↕ 45.00%	↕ 42.00%	↕ 42.86%
	♦ 12.86%	♦ 30.00%	
männlich	11	29	40
	e 11.428	e 28.571	
	→ 27.50%	→ 72.50%	
	↕ 55.00%	↕ 58.00%	↕ 57.14%
	♦ 15.71%	♦ 41.43%	
Summe	20	50	70
	→ 28.57%	→ 71.43%	

Chi-Quadrat-Test (mit Yates-Korrektur):

Chi-Quadrat = 0.0014 P(ChiQ) = 0.96814

Resultat: Kein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Verteilung von Herpes-Anamnesen unter den Seropositiven der Testgruppe ($p > 0,05$).

*Ohne jene 4 Seren, die Antikörper-negativ waren, aber positive Anamnesen hatten bzw. zu früheren Zeitpunkten höhere Titer aufwiesen.

Vier-Felder-Test Nr. 6: Verteilung von anti-HSV-Antikörpern nach Therapieformen in der Testgruppe (KBR 1 und 2, Daten aus Tab. 14)

Therapie	Antikörper positiv	Antikörper negativ	Summe
Immunsuppressiva	62 e 62.125 → 87.32% ↕ 88.57% ♦ 77.50%	9 e 8.875 → 12.68% ↕ 90.00% ♦ 11.25%	71 ↕ 88.75%
Keine Immunsuppressiva	8 e 7.875 → 88.89% ↕ 11.43% ♦ 10.00%	1 e 1.125 → 11.11% ↕ 10.00% ♦ 1.25%	9 ↕ 11.25%
Summe	70 → 87.50%	10 → 12.50%	80

Chi-Quadrat-Test (mit Yates-Korrektur):

Mindestens eine erwartete Häufigkeit ist kleiner als 5!

Chi-Quadrat = 0.1609 P(ChiQ) = 0.69088

Resultat: Kein signifikanter Unterschied in der Verteilung positiver Seren bei den verschiedenen Therapieformen in der Testgruppe ($p > 0,05$).

Exakter Fischer-Test: Kein signifikantes Testergebnis.

Vier-Felder-Test Nr. 7: Verteilung herpetischer Anamnesen nach Therapieformen in der Testgruppe (Daten aus Tab. 15)

Therapie	Anamnese positiv		Anamnese negativ		Summe	
Immunsuppressiva		23		48		71
	e	21.300	e	49.700		
	→	32.39%	→	67.61%		
	↕	95.83%	↕	85.71%	↕	88.75%
	♦	28.75%	♦	60.00%		
Keine Immunsuppressiva		1		8		9
	e	2.700	e	6.300		
	→	11.11%	→	88.89%		
	↕	4.17%	↕	14.29%	↕	11.25%
	♦	1.25%	♦	10.00%		
Summe		24		56		80
	→	30.00%	→	70.00%		

Chi Quadrat-Test (mit Yates-Korrektur):

Mindestens eine erwartete Häufigkeit ist kleiner als 5!

Chi-Quadrat = 0.8584 P(Chi0) = 0.64309

Resultat: Kein signifikanter Unterschied in der Verteilung positiver Anamnesen bei den verschiedenen Therapieformen in der Testgruppe ($p > 0,05$).

Exakter Fischer-Test: Kein signifikantes Testergebnis.

Vier-Felder-Test Nr. 8: Vergleich der Antikörper-positiven und -negativen Seren zwischen der Testgruppe und den Teilnehmern an der Untersuchung von Rühl (203) (KBR 1 und 2, Daten aus Tab. 8, siehe S. 62 f.)

Probanden	Antikörper negativ		Antikörper positiv		Summe	
Testgruppe		10		70		80
	e	17.425	e	62.574		
	→	12.50%	→	87.50%		
	↕	45.45%	↕	88.61%	↕	79.21%
	♦	9.90%	♦	69.31%		
Unters.-Teilnehmer Rühl (203)		12		9		21
	e	4.574	e	16.425		
	→	57.14%	→	42.86%		
	↕	54.55%	↕	11.39%	↕	20.79%
	♦	11.88%	♦	8.91%		
Summe		22		79		101
	→	21.78%	→	78.22%		

Chi-Quadrat-Test (mit Yates-Korrektur):

Mindestens eine erwartete Häufigkeit ist kleiner als 5!

Chi-Quadrat = 16.9253 P(ChiQ) = 0.00007

Resultat: In der Testgruppe kommen signifikant mehr Antikörper-positive Seren vor gegenüber den Untersuchungs-Teilnehmern von Rühl (203) ($p < 0{,}01$).

Lebenslauf

Geboren:	16.8.1950 in Güster/Kreis Hzgt. Lauenburg
Schulbesuch:	April 1957 - März 1961: Volksschule Güster April 1961 - Nov. 1966: Realschule Mölln
Lehre:	Dez. 1966 - Nov. 1969: Lehre als Industriekaufmann
Berufliche Tätigkeit:	Dez. 1969 - Aug. 1970: Beschäftigung als kaufmännischer Angestellter
Weiterer Schulbesuch:	Aug. 1970 - März 1973: Hansa-Kolleg, Hamburg, Institut zur Erlangung der Hochschulreife
Studium:	April 1973 - Dez. 1978: Studium der Politologie an der Freien Universität Berlin (Diplom) April 1978 - Juni 1984: Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Approbation am 22.6.1984
Berufliche Tätigkeit:	Juli - Aug. 1984: Tätigkeit als Arzt im Rahmen einer Vertretung in der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Infektionskrankheiten unter der Leitung von Frau Prof. Dr. M. Alexander im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin Ab Ende Okt. 1984: Assistenzarzt in der II. Inneren Abteilung unter der Leitung von Herrn Dr. V. Blass im Humboldt-Krankenhaus/Örtl. Bereich Tegel-Süd

1000 Berlin 41, den 27.2.1985

Manfred Rohwetter

Danksagung

Frau Prof. Dr. med. M. Alexander danke ich vielmals für die Überlassung des Themas und die sorgfältige Betreuung der Arbeit, Herrn Priv.-Dozent Dr. med. J. Oertel und den Mitarbeitern der Hämatologischen Ambulanz im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin gilt mein Dank für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchung und Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. G. Fuchs aus dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Freien Universität Berlin danke ich für die Beratung bei der Ausführung der statistischen Berechnungen.